

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr.med. E. K i r c h

ÜBER DAS QUANTITATIVE VERHALTEN UND DIE MORPHOLOGIE
DER HILUSZELLEN DES OVARS IN DER
FETAL- UND NEUGEBURTSPERIODE DES MENSCHEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Slawik

aus Wolframitz

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0094

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr.med. E. K i r c h

ÜBER DAS QUANTITATIVE VERHALTEN UND DIE MORPHOLOGIE
DER HILUSZELLEN DES OVARS IN DER
FETAL- UND NEUGEBURTSPERIODE DES MENSCHEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Slawik

aus Wolframitz

Würzburg 1958

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Georg D h o m

Korreferent: Prof. Dr. med. Kurt N e u b e r t

Tag der Promotion:

7.2. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN
ELTERN
ZUM
GEDÄCHTNIS

Inhalt s a n g a b e

A Einleitung	Seite 1
B Literatur	
1. Historische Entwicklung des Begriffes "Hiluszelle"	2
2. Überblick über den heutigen Stand der Kenntnisse über die Hiluszellen	
a) Quantitatives Verhalten	8
b) Morphologie der Hiluszellen bei der erwachsenen Frau	8
c) Funktionelle Bedeutung der Hiluszellen	11
C Material und Methodik der eigenen Untersuchungen	
1. Überblick über die zur Untersuchung gelangten Fälle	19
2. Die VINES'sche Färbung; Diskussion ihrer Brauchbarkeit zum histochemischen Nachweis funktioneller Gegebenheiten	19
3. Morphologische Befunde der untersuchten Fälle	
a) Hiluszellen	21
b) Nebenfunde zur Differentialdiagnose der Hiluszellen	42
D Diskussion der eigenen Ergebnisse	
1. Quantitatives Vorkommen der Hiluszellen bei Feten und Neugeborenen	46
2. Morphologische Besonderheiten der fetalen und postnatalen Hiluszellen gegenüber den Befunden bei der erwachsenen Frau	50
3. Erörterungen über Histogenese und Funktion der Hiluszellen in der Fetal- und Neugeburtsperiode	51
E Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	67

A Einleitung

Als "Hiluszellen" (Hz) bezeichnet man heute große, helle, meist runde bis ovaläre, oft polygonal begrenzte Zellen mit ein bis zwei Kernen, die in mehr oder weniger ausgedehnten, para- oder perineural gelegenen Komplexen im Hilus ovarii in etwa 70 bis 80% der Fälle bei der erwachsenen Frau angetroffen werden. Die weitgehende morphologische Übereinstimmung mit den LEYDIG'schen Zwischenzellen (ZwZ) des Hodens und das gleichartige histochemische Verhalten der beiden Zellarten, sowie schließlich die Befunde von mit Virilisierungserscheinungen einhergehenden Hz-Tumoren berechtigen zu der Annahme, daß den Hz eine endokrine Funktion, u. zw. wahrscheinlich androgener Art, zuzusprechen sei.

Über das Vorkommen dieser Zellen vor der Pubertät lagen bisher nur spärliche Literaturangaben vor. Während die meisten Autoren darin übereinstimmen, daß während der eigentlichen Kindheit keine Hz nachweisbar seien, differieren die Mitteilungen über das erste Auftreten dieser Zellen während des intrauterinen Lebens und ihr Wiederver-schwinden nach der Geburt oft beträchtlich. Die vorliegende Arbeit soll daher einen Beitrag liefern zur Klärung der Frage nach der Häufigkeit des Vorkommens der Hz in der Fetal- und Neugeburtsperiode des Menschen.

Nach einem historischen Überblick und einer zusammenfassenden Darstellung der Schrifttumsbefunde aus dem Erwachsenenalter werden die morphologischen Besonderheiten der fetalen bzw. postnatalen Hz aufgezeigt. Schließlich wird - u. a. an Hand der VINES'schen Ponceau-Fuchsin-Färbung - ihre funktionelle Bedeutung beim Feten und Neugeborenen erörtert und ihre Rolle im Wechselspiel übergeordneter plazentarer und fetal-hypophysärer Hormone zu deuten versucht.

B Literatur

1. Historische Entwicklung des Begriffes "Hiluszelle"

Nachdem um die Mitte des vorigen Jahrhunderts die Bedeutung der zunächst noch unklaren Funktion der Nebenniere (NN) erkannt (ADDISON) und im Tierexperiment auch bald ihre Lebensnotwendigkeit nachgewiesen wurde (BROWN-SÉQUARD), wandte sich das allgemeine Forschungsinteresse zunächst dem Nebennierenmark (NNM) zu. In der Chromierbarkeit der Markzellen (HENLE) fand man einen wichtigen histochemischen Hinweis auf deren Funktionszustand. Nach der Jahrhundertwende gelang dann auch die Isolierung des Wirkstoffes des NNM als erstem Hormon (TAKAMINE und ALDRICH), bald darauf seine Strukturaufklärung und chemische Synthese.

Parallel mit der Erforschung der NN selbst, die schon 1846 von ECKER als "Blutdrüse" klassifiziert wurde und deren feingeweblichen Aufbau ARNOLD 1866 zusammenfassend darstellte, fand man bald versprengte NN-Anlagen auch an anderen Körperstellen. So beschreibt MARCHAND 1883 "accessorische Nebennieren" im Lig.latum von Neugeborenen und Säuglingen als kleine Knötchen, 2-3 mm im Durchmesser, die jedoch ausschließlich aus Rindensubstanz bestanden. Sie wurden während des Descensus des Genitale entlang der Vena spermatica interna (V.ovarica) zwischen die Blätter des Lig.latum verlagert und fanden sich meist an dessen freiem Rand in unmittelbarer Nähe des Ovars. Diese Befunde wurden von anderen Autoren bestätigt (L.ASCHOFF; ROBERT MEYER; H.O. NEUMANN). Die Knötchen, die MARCHAND bei Föten, Neugeborenen und ganz jungen Säuglingen fand, degenerieren und atrophieren nach ASCHOFF in der späteren Entwicklungsperiode, als Degenerationszeichen sah R.MEYER Rundzellinfiltrate.

In der Nähe dieser versprengten Nebennierenrinden(NNR)-Keime fand man jedoch auch chromaffines Gewebe, das von AICHEL zunächst als NNM gedeutet wurde. MEYER und ASCHOFF hielten diese chromaffinen Zellen jedoch für Paraganglien, die ja mit dem NNM die histogenetische Herleitung vom Sympathicus und die Chromierbarkeit gemeinsam haben. H.O. NEUMANN fand schließlich derartige Zellen mit chromaffiner Substanz auch ohne die typischen NNR-Knötchen im Lig.latum und Hilus ovarii, wobei ihm ihre nahen Beziehungen zum nervösen Apparat auffielen.

Inzwischen (1922/23) hatte jedoch L.BERGER im Hilus des Ovars von erwachsenen Frauen ("de 18 ans jusqu'assez longtemps après la ménopause") Zellen gefunden, die morphologisch den LEYDIG'schen ZwZ des Hodens völlig glichen. Besonders mit den extratestikulären interstiellen Zellen (in der Tunica albuginea, dem Hodenhilus, in der Gegend des Rete testis und längs des Samenstranges gelegen), die mit den

eigentlichen LEYDIG'schen ZwZ im Hoden selbst morphologisch und biologisch übereinstimmen würden, hätten sie die enge anatomische Beziehung zu den sympathischen Nervenfasern gemein. Um Verwechslungen mit anderen Elementen des Ovars zu vermeiden - man bezeichnete mit "Zwischendrüse des Ovars" bisher die zirkumfollikulären Thekazellen und ihre Abkömmlinge -, schlug BERGER die Bezeichnung "sympathikotrope Zellen" (cellules sympathicotropes) vor, womit vor allem die oben angeführte konstante histotopographische Beziehung zum Ausdruck kommen sollte, obzwar BERGER zeitweise auch die von seinem Lehrer MASSON vertretene "Neurokrinie" diskutierte. SCHAEFER hat schon 1912 in seinem "Textbook of Microscopic Anatomy" die BERGER'schen Zellen beschrieben und auch mit den interstitiellen Zellen des Hodens verglichen, aber es waren ihm ihre engen Beziehungen zu den marklosen Nerven entgangen. Die ersten umfassenden systematischen Untersuchungen auf diesem Gebiet stammen jedenfalls von L.BERGER.

In der Folgezeit wurden BERGERS morphologische Befunde weitgehend bestätigt; strittig blieb jedoch die Natur der sympathikotropen Zellen (s.Z.). Während ein Teil der Autoren (BRANNAN; KOHN; WIESER; NOVAK; NELSON; BARROZO DO AMARAL) auch hierin mit der Ansicht BERGERS übereinstimmte, lehnte ein anderer Teil (VON WINIWARTER; WALLART; MIGLIAVACCA; JOACHIMOVITS; CONEN; H.O.NEUMANN) die Identifizierung der s.Z. mit den LEYDIG'schen ZwZ des Hodens ab und trat weiterhin für ihre phäochrome Natur ein. Ende der 20-er Jahre entwickelte sich so eine lebhafte Kontroverse in der Literatur. BERGER führt vor allem an, daß er nie eine positive chromaffine Reaktion an seinen Zellen finden konnte und meint, daß andere Autoren die s.Z. teilweise mit echten phäochromen Zellen (Paraganglien) verwechselt, teilweise ein feines natürliches bräunliches Pigment in bestimmten s.Z. für eine positive Chromreaktion gehalten hätten.

H.O.NEUMANN hat nur in einer seiner ersten Arbeiten eine positive Chromreaktion beschrieben und konnte einen ähnlichen Befund später nicht mehr anführen. Er gibt zu, daß über die Natur der strittigen Zellen nichts Bestimmtes ausgesagt werden könne, schließt sich jedoch trotzdem VON WINIWARTER und WALLART an, nach deren Meinung es sich bei den im Hilus ovarii gefundenen Zellen um besondere paraganglionäre Elemente handle. KOHN, der 1903 die chromaffinen Körperchen entdeckte und sie Paraganglien nannte, stimmt dagegen mit BERGER im Vergleich der s.Z. mit den LEYDIG'schen ZwZ des Hodens überein und geht sogar so weit, daß er sie "extraglanduläre weibliche Zwischenzellen" nennt. Dagegen lehnt er die von BERGER zur Erklärung des Neurotropismus herangezogene Entstehung der s.Z. aus den SCHWANN'schen Zellen ab und hält eine Abstammung vom Keimepithel

für wahrscheinlicher. Neben der fehlenden Chromierbarkeit und der weitgehenden morphologischen Übereinstimmung sei es vor allem der Befund an REINKE'schen Kristallen, was die s.Z. den LEYDIG'schen ZwZ des Hodens homolog erscheinen lasse. BARROZO DO AMARAL beschreibt schließlich in seiner 84-seitigen Monographie über die BERGER'schen Zellen des Ovarialhilus in diesen und in den LEYDIG'schen ZwZ eine positive Plasmalreaktion nach FEULGEN-VERNE, während diese in den Paraganglien negativ bliebe.

Neben dem Streit um die Zugehörigkeit der im Hilus ovarii neuentdeckten Zellen zu den Paraganglien oder Hoden-ZwZ tauchte schließlich auch die Frage nach der funktionellen Bedeutung dieser Zellen auf. PAWLOWSKI untersuchte den Lipoidgehalt und kam auf Grund des verschiedenen Ausfalls einzelner Lipoidreaktionen bei s.Z. und ZwZ zu dem Schluß, daß die beiden Zellarten nicht identisch seien. Der wechselnde Lipoidgehalt deute zwar im Vergleich mit den NNR-Zellen, Follikeln, Corpora lutea und ZwZ auf eine endokrine Funktion der s.Z., doch könne man diese noch nicht näher definieren und PAWLOWSKI schlägt daher die Bezeichnung "Hiluszellen" oder "BERGER'sche Hiluszellen" vor. Auch H.O.NEUMANN hält diesen Ausdruck (Hz) infolge der Unklarheiten bezüglich ihrer biologischen Funktion am geeignetsten. Ebenso gebraucht ihn E.CONEN. Nur D.BRANNAN übernimmt von BERGER die "sympathikotropen Zellen", ein Ausdruck, der auch noch im neueren anglo-amerikanischen Schrifttum auftritt, bei dem jedoch das Hinweisen auf den völlig ungeklärten "Neurotropismus" etwas störend wirkt. Im Gegensatz zu PAWLOWSKI fand C.WIESER, der 1931 unter R.JAFFÉ eine zusammenfassende Darstellung über die Hz der Keimdrüsen herausbrachte, auch in den Ovarial-Hz echte Lipide und besonders Cholesterinester mit Doppelbrechung und hielt damit den Beweis für erbracht, daß die Ovarial-Hz mit den extratestikulären ZwZ und damit auch mit den eigentlichen LEYDIG'schen ZwZ im Hoden übereinstimmen.

Damals war allerdings die funktionelle Bedeutung der LEYDIG'schen ZwZ noch völlig unklar. Man nahm eine trophische und resorptive Funktion für das Samenepithel an, was bereits R.JAFFÉ auf Grund des verschiedenen biologischen und lipoidchemischen Verhaltens von ZwZ und Samenzellen bezweifelte. Er meinte eher, daß die ZwZ mit dem Gesamtstoffwechsel und durch diesen mit anderen endokrinen Drüsen in Verbindung stünden. Aber selbst STIEVE, der umfassende morphologische Studien an den Hoden-ZwZ in allen Lebensaltern durchführte, schrieb im Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen noch 1930, daß er die "ZwZ für das ernährende Hilfgewebe des Hodens halte und die von BOUIN und ANCEL sowie besonders von STEINACH und

seiner Schule vertretene Anschauung, daß die **ZwZ** das geschlechtsspezifische Inkret absondern, jeder Grundlage entbehre." Erst anfangs der 40-er Jahre wurde die zuerst von den Physiologen postulierte "Zwischenzelltheorie" auch morphologisch unterbaut. So seien nur die tierexperimentellen Untersuchungen von TONUTTI an Hoden hypophysektomierter Ratten erwähnt; histologisch fanden sich die Samenkanälchen und ihr Inhalt wenig verändert, während die ZwZ in starker Rückbildung zu Bindegewebe angetroffen wurden bei gleichzeitiger Rückbildung der sekundären Geschlechtsdrüsen. ROMEIS konnte bei langjährigen Hodentransplantationsversuchen mit erhaltener inkretorischer Funktion in den Transplantaten fast ausschließlich LEYDIG'sche ZwZ histologisch nachweisen. Heute gilt wohl die androgene Wirkstoffbildung in den LEYDIG'schen ZwZ als gesichert.

Einen neuen Auftrieb bei der Aufklärung der Histophysiologie der Hz brachte 1942 wieder L.BERGER. Er beschrieb den Fall einer 50-jährigen Frau, die seit dem 32. Lebensjahr eine zunehmende Virilisierung zeigte (männlicher Habitus mit Bartwuchs, tiefe rauhe Stimme bei prominenter Larynx, Atrophie der Mammæ, Vergrößerung der Klitoris und männliche Schambehaarung). Nach der Exstirpation des Uterus samt Adnexen wegen einer Myomatose bildeten sich die Vermännlichungserscheinungen teilweise zurück. Histologisch fand sich in den Mesovarien eine Hyperplasie der s.Z. und auf einer Seite eine 4,5 x 3,5 mm große adenomartige Wucherung dieser Zellen. BERGER macht diesen Hz-Tumor für das Virilisationssyndrom verantwortlich, da sich ja dieses postoperativ wenigstens teilweise zurückbildete. Er sieht damit die bisher nur morphologisch nachgewiesene Übereinstimmung der Hz mit den Hoden-ZwZ auch von physiologischer Seite für gegeben an.

L.C.SIMARD und R.SIMARD veröffentlichten dagegen 1944 einen Fall, bei dem eine Hz-Hyperplasie eher oestrogene Wirkungen zu haben schien. Bei einer 67-jährigen Patientin begannen 14 Jahre nach Eintritt der Menopause die Brüste anzuschwellen, zeigten leichte Sekretion, es trat eine mäßige genitale Blutung und eine permanente Erektion der Klitoris auf, während die klimakterischen Hitzewallungen aufhörten. Nach der Hystero-Ovarektomie gingen diese Symptome zurück, die Hitzewallungen traten wieder auf. Histologisch fand sich eine Hyperplasie der s.Z. im Hilus, z.T. auch im Ovar selbst (?). Die Verfasser halten es für möglich, daß die s.Z. unter pathologischen Bedingungen auch oestrogene Hormone bilden, also einen "ambosexuellen" Drüsentyp darstellen würden.

Zwei weitere Fälle von Hyperplasie der Hz und zwei neue Fälle von Hz-Tumoren mit eindeutiger Maskulinisation (maskuliner Habitus mit Bartwuchs und teilweisem Hirsutismus, prominente Larynx mit tiefer

Stimme, Vergrößerung der Klitoris, Atrophie der Mammæ) beschreibt STERNBERG 1948/49; den 3. Fall eines H_z-Tumors gibt er in einer Fußnote an. Die hyperplastischen H_z-Zellen und auch die Tumorzellen enthielten REINKÉ'sche Kristalle, vereinzelt waren auch Mitosen nachweisbar. Uterus und Endometrium waren senilatrophi sch. STERNBERG nimmt eine hormonale Aktivität der H_z an, die offenbar androgener Art sei. Bei 3 Patientinnen, die hohe Dosen Choriongonadotropin erhalten hatten, durch das auch die LEYDIG'schen ZwZ zu Wachstum und Inkretion angeregt werden, waren die H_z stark vermehrt und zeigten teilweise auch Degenerationerscheinungen, die als Erschöpfungseffekt infolge der unphysiologisch hohen Gonadotropin-Dosierung aufgefaßt werden könnten. Dieses Ansprechen auf übergeordnete gonadotrope Hormone und die bei Tumoren und Hyperplasien gefundenen Virilisationssyndrome lassen nach STERNBERG die H_z als eine Quelle der in Ovarialextrakten und auch im Frauenharn gefundenen androgenen Hormone erscheinen.

HUSSLEIN sowie KLEES und MÜLLER fanden im Gegensatz hierzu reichlich H_z bei Patientinnen mit seniler zystisch-glandulärer Hyperplasie des Endometriums, die sie auf eine oestrogene Funktion der H_z zurückführten. HUSSLEIN, der 1951 auch einen H_z-Tumor vergesellschaftet mit einem Corpus-Carcinom beobachtete, wobei sich dieses nur auf der Basis einer (durch die Hyperfollikulinämie) bereits proliferierten Uterusschleimhaut entwickeln könne, glaubt analog SIMARD und SIMARD, daß es zwei morphologisch zwar gleiche, funktionell jedoch verschiedene Typen von H_z-Geschwülsten mit androgener bzw. oestrogener Wirkung geben könnte. DHOM wirft die Frage auf, warum in vielen Fällen die Menorrhagien nach einmaliger Curettage aufhören würden, während doch das H_z-Adenom weiter seinen Einfluß geltend machen müßte. Er fand teilweise hyperplastische H_z auch bei senilatrophi scher Uterusschleimhaut. Die senile Endometriumhyperplasie könnte nach seiner Meinung auch durch gonadotrope Hormone der Hypophyse über eine sogen. kleinzystische Degeneration der Ovarien bzw. durch eine Follikelhormonbildung in der NNR zustande kommen. NIENDORF fand wie DHOM, daß die H_z auch im Senium einen normalen Befund darstellen und auch bei altersatrophi scher Uterusschleimhaut vorkommen. Er will den adenomartigen H_z-Wucherungen daher keine hormonellen Wirkungen zuerkennen; falls sie jedoch eine derartige Fähigkeit besitzen sollten, seien die Befunde von BERGER und STERNBERG in ihrer Deutung wahrscheinlicher. Inzwischen hatten WAUGH, VENNING und MC EACHERN einen weiteren Fall eines Ovarialtumors der s.Z. mit Virilismus veröffentlicht. Den nächsten Fall der Literatur brachten SACHS und SPIRO 1951 heraus, wobei das ertse Mal eine autoptische Untersuchung möglich war. Die 47-jäh-

rige Patientin war seit 7 Jahren amenorrhöisch und zeigte seit 5 Jahren zunehmende Virilisierungserscheinungen mit Bartwuchs und allgemeinem Hirsutismus bei maskulinem Habitus, Atrophie der Mammae und Vergrößerung der Klitoris. Das klinische Bild wurde kompliziert durch ein Lungencarcinom mit Metastasierung in Lymphknoten, mehrere Organe und den Knochen, an dem die Patientin schließlich auch ad finem kam. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung fand sich - neben dem teils anaplastischen schleimbildenden Adeno-Ca. der rechten Lunge und seinen zahlreichen Metastasen - im rechten Ovar ein Tumor von 1,8 cm im größten Durchmesser, der nahezu 2/3 des Ovars einnahm und mikroskopisch aus typischen s.Z. bestand und vom Hilus auszugehen schien. Die Tumorzellen enthielten z.T. REINKE'sche Kristalle. Das linke Ovar war senilatrophisch, enthielt auch keine normalen s.Z. Die NN waren ebenso wie ein versprengtes NNR-Knötchen im li. Lig.latum makro- und mikroskopisch unauffällig, mäßig lipoidreich; die Uterusschleimhaut senilatrophisch. Im Hypophysenvorderlappen (HVL) fand sich eine Zunahme der acidophilen und basophilen Zellen mit mäßiger basophiler Invasion in den Hypophysenhinterlappen. Nachdem STERNBERG zeigen konnte, daß die Hz durch Choriongonadotropin stimuliert werden, halten es SACHS und SPIRO für möglich, daß die Hyperplasie der s.Z. mit dem daraus resultierenden Virilismus durch ein Ansteigen der Abgabe des luteinisierenden Hormons bedingt sein könnte, welches bekanntlich in den acidophilen Zellen des HVL gebildet wird und auch beim Manne das interstitielle Gewebe und damit die Inkretion von Testosteron stimuliert.

DHOM hat schließlich in histologischen und histochemischen Untersuchungen an insgesamt 131 Fällen des laufenden Sektions- und teilweise auch Operationsmaterials des Pathologischen Institutes der Universität Würzburg die Hz bei der erwachsenen Frau in etwa 80% der Fälle gefunden. Mit Eintritt des Klimakteriums und der Menopause komme es, entgegen der bisherigen Ansicht, nach der die Hz im Senium atrophieren und degenerieren würden, sogar zu einer Vergrößerung der Hz-Komplexe und damit zu einer zahlenmäßigen Zunahme der Einzelzellen. Die morphologische und auch in mehreren histochemischen Untersuchungen erwiesene Übereinstimmung mit den LEYDIG'schen ZwZ des Hodens lege auch ihre funktionelle Identität mit diesen nahe und lasse sie als endokrines Organ mit Steroidbildung wahrscheinlich androgener Art erscheinen. Diese Annahme werde gestützt durch die Fälle von postklimakterischem Virilismus ohne nachweisbare NNR-Beteiligung, durch die Maskulinisationssyndrome bei tumorartigen Hyperplasien der Hz und durch heterosexuelle Züge bei einem Teil der Fälle von Aplasie der Ovarien mit Hz-Hyperplasie.

2. Überblick über den heutigen Stand der Kenntnisse über die Hz.

Eine ausführliche Darstellung der Hz der Erwachsenen hat DHOM gegeben. Es soll daher hier nur kurz das Wesentliche zusammengefaßt werden.

a) Quantitatives Verhalten. Analog den LEYDIG'schen ZwZ zeigen auch die Hz ein wechselndes Verhalten in den einzelnen, mit der geschlechtlichen Entwicklung einhergehenden Lebensphasen. Beim Feten und Neugeborenen sind sie meist nachweisbar; auf diese Frühperiode soll später noch ausführlich eingegangen werden. Übereinstimmend werden in der Literatur keine positiven Befunde während des eigentlichen Kindesalters berichtet. Erst mit der Pubertät, etwa vom 13., regelmäßiger vom 16. Lebensjahr an erscheinen sie wieder (WIESER; WALLART; PAWLOWSKI) und werden dann in Stufenserienschnitten in rund 80% der Fälle gesehen (BERGER: bei 218 untersuchten Fällen in 77%; STERNBERG: bei über 100 Fällen 80%; DHOM: bei 123 Fällen von Erwachsenenovarien 81%). STERNBERG betont, daß die Hz bei lückenloser Durchmusterung des Hilus und Mesovars immer gefunden werden müßten, da infolge großer Schwankungen in der Häufigkeit ihres Vorkommens einzelne wenige Zellen bei Anwendung von Stufenserien leicht der Beobachtung entgehen könnten. Auch H.O. NEUMANN hält (in seinen späteren Arbeiten) die Hz für einen regelmäßigen Befund des Erwachsenenovars.

Die meisten Forscher nahmen früher eine Rückbildung der Hz bei Beginn der Menopause an (NEUMANN; WALLART; WIESER; STERNBERG; HUSSLEIN). BERGER sah bereits hyperplastische Zellformen im Senium. PAWLOWSKI nahm eine Zunahme der Häufigkeit der positiven Befunde mit zunehmendem Alter an, doch konnte er bei einer 76- und 80-Jährigen keine Hz finden. DHOM, der dem quantitativen Vorkommen der Hz im Senium spezielle Aufmerksamkeit schenkte, wies an einem relativ großen Material dieser Altersstufe nach, daß die Hz in der Menopause und im Senium zumindest ebenso häufig vorkommen wie bei der geschlechtsreifen Frau, ja daß es zu einer Vergrößerung der Hz-Komplexe und damit auch zu einer zahlenmäßigen Zunahme der Hz im Alter komme, was er durch planimetrische Untersuchungen weitgehend objektivieren konnte. Dagegen konnte er mit der gleichen Methode keine gesetzmäßige Zunahme der Hz oder gar deren Hyperplasie während der Gravidität nachweisen, wie von mehreren Autoren (WALLART; NEUMANN; BERGER; JAFFÉ; PAWLOWSKI) angegeben worden war.

b) Morphologie der Hz bei der erwachsenen Frau.

Lokalisation und Histotopographie. Neben dem Hilus ovarii kommen die Hz auch im Mesovar vor. Umstritten ist dagegen eine Lage im Ovar selbst (SIMARD und SIMARD; WALLART und SCHEIDEGGER). DHOM weist darauf hin, daß Hz im Ovarialparenchym nicht von Thekazellen zu unterscheiden

seien; er konnte nur in einem einzigen Fall die Hz noch ein Stück ins Ovarialstroma hinein verfolgen. Auf davon abweichende Befunde STANGES soll bei der Diskussion der Histogenese der Hz näher eingegangen werden. Im Lig.latum handelt es sich meist um das Vorkommen echter Paraganglienzellen oder versprengter NNR-Keime. Prädispositionsstellen des Hz-Vorkommens sind nach DHOM die Nähe der Hilus-Ovarialstromagrenze, dann die Gegend an den Ovarialpolen (auch STERNBERG), besonders am Ansatz des Lig.ovarii proprium. Eine konstante Beziehung zum Rete ovarii (BERGER; WALLART) wird von anderen Autoren nicht bestätigt (STERNBERG; DHOM).

Die Hz treten in Komplexen auf, die eine außerordentliche Variabilität ihrer Größe, d.h. der Zahl der sie zusammensetzenden Einzelzellen zeigen. Neben wenigen verstreuten Zellen trifft man große Haufen dicht zusammenliegender Hz an, die meist gut von der Umgebung abgegrenzt, jedoch nie von einer eigentlichen Kapsel umgeben sind. Von allen bisherigen Untersuchern wurde die konstante topographische Beziehung dieser Zellkomplexe zu den marklosen Nerven festgestellt. Besonders die kleinen Nervenästchen des Hilus, weniger die großen Nervenstämme des Mesovars, erleichtern als Leitstruktur das Auffinden der Hz-Nester. Dabei liegen diese meist in knötchenförmigen Haufen paranervös oder bilden in perineuraler Lagerungsform hülsenförmige Umscheidungen der Nerven. Einzelne Zellen, aber auch größere Zellkomplexe, zeigen manchmal intraneurale Lagerung zwischen den feinen Neurofibrillen. Auch zu den kleinen Gefäßen besteht eine innige Beziehung (STERNBERG; DHOM). Die mehr oder weniger großen Hz-Komplexe sind meist reichlich kapillarisiert, wobei DHOM die Hz häufig um sinusoid erweiterte Kapillaren dicht herumgelagert fand. Auch an dünnwandige Venen oder Lymphspalten waren sie angelagert, nicht dagegen an die größeren Arterien. Die Faserstruktur der Hz-Nester stellt sich bei Anwendung von Versilberungsmethoden als feines Reticulum dar, das die Einzelzellen, manchmal auch 2-3 Zellen zusammen, umhüllt (NIENDORF; DHOM). Bei van Gieson sind in größeren Zellkomplexen auch einzelne kollagene Fasern zu sehen, meist in den Randbezirken, teilweise auch einzelne Zellgruppen umschließend, so daß größere Zellansammlungen alveolären Bau zeigen. Das kollagene Gewebe tritt jedoch auch im Alter in den Hintergrund (DHOM).

Cytologie. Wie die Hz-Nester zeigen auch die meist großen, hellen, epitheloiden Einzelzellen eine außerordentliche Polymorphie. Die Zellgröße schwankt meist zwischen 14 und 25 μ (STERNBERG); DHOM sah hyperplastische Zellformen von 35 μ Durchmesser. Vergleichsweise seien die Hoden-ZwZ erwähnt, deren Größe STIEVE mit 14 bis 18 μ angibt; bei geschlechtsreifen Männern betrage der Durchmesser des Cytoplasma-leibes bis zu 25-30 μ . Eine ähnliche Mannigfaltigkeit zeigt die

Zellform. Mehr oder weniger frei liegende Zellen erscheinen im Schnitt meist rundlich bis oval oder auch polygonal; die in größeren Hz-Komplexen dicht zusammenliegenden Zellen zeigen dagegen infolge gegenseitiger Abplattung alle denkbaren Formen.

Die Zellkerne erscheinen dagegen in Form und Größe konstanter. Die Kerngrößen werden analog den ZwZ (STIEVE: 6 bis 11μ) meist mit 7 bis 10μ (STERNBERG) angegeben; DHOM sah bei den größten Hz Kerne bis 12μ . Auch die Kernform ist einheitlicher, meist rund, bläschenförmig infolge eines feinen Chromatingerüsts bei deutlicher Kernmembran. Gelegentlich kommen ovoide und nierenförmige Kerne vor. Kleinere Kerne sind manchmal chromatinreicher. 1 bis 2, selten 3 basophile Nucleoli werden beschrieben. Häufig findet man eine exzentrische Lage des Kernes im Zelleib, nach DHOM besonders bei reichlichem Lipoidgehalt des Cytoplasmas. In hyperplastischen Zellkomplexen erscheinen häufig zweikernige Zellen, was auf amitotische Teilung hinweisen würde, obwohl man in der Literatur keine Beschreibung von Stadien der Kernabschnürung findet. STERNBERG sah bei einem Hz-Tumor selten Mitosen, DHOM konnte an 131 Fällen nur eine Mitose beschreiben.

Das Cytoplasma ist zart eosinophil bei wabig-schaumiger Struktur. Diese hellen Zellen enthielten vor der histologischen Färbung meist reichlich Lipoid, die durch die Alkoholextraktion beim Färbevorgang herausgelöst wurden. Bei lipoidarmen Zellen färbt sich das Cytoplasma entsprechend dunkler an. Unter den paraplasmatischen Einschlüssen zeigen die Lipoid ein äußerst wechselndes Verhalten. Sie sind zwar ein regelmäßiger Befund (PAWLOWSKI; WIESER; DHOM), doch kann der Lipoidgehalt von Zelle zu Zelle stark schwanken. Neben lipoidfreien Zellen finden sich solche mit mehr oder weniger reichlich Lipoiden. Dabei fand DHOM aber meist Übereinstimmung im Lipoidgehalt unter den einzelnen Hz-Nestern auch des contralateralen Ovars. Die Lipoiden sind mit Sudan III, Scharlachrot und Nilblausulfat nachweisbar. Es handelt sich um nicht näher definierbare Lipoidgemische, unter denen auch doppelbrechende Cholesterinester vorkommen. Der Gehalt an Lipoiden stimmt gut mit dem der Hoden-ZwZ überein, erreicht aber kaum den Grad wie bei den NNR-Zellen. Auch das von fast allen Autoren beschriebene "braune Pigment" zeigt kein erkennbares gesetzmäßiges Verhalten. Es kommt schon bei Jugendlichen vor und zeigt meist im Alter eine Zunahme, doch finden sich oft auch in Hz-Komplexen von senilen Frauen wenig oder gar keine der feinen bräunlichen Granula, die leicht sudanophil sind. Das Pigment zeigt also ein ähnliches Verhalten wie es STIEVE für die ZwZ angibt. Es bestehen keine quantitativen Beziehungen zum Lipoidgehalt und auch sonst läßt sich nichts über seine funktionelle Bedeutung aussagen, etwa i.S. des früher gebräuchlichen Ausdrucks "braunes Abnutzungs-

pigment" (DHOM).

Ein charakteristischer Befund für die Hoden-ZwZ sind die REINKE'schen Kristalle. Als man sie auch in den Hz fand, glaubte man ein wichtiges Kriterium für die Identifizierung beider Zellarten entdeckt zu haben. Allerdings ist ihr Nachweis den meisten Autoren nur in einem kleinen Prozentsatz gelungen (in etwa 5%: BERGER; DHOM) und vielen überhaupt nicht, was wohl auf ihrer geringen Resistenz gegen postmortale Zersetzungsvorgänge und die bei der Fixation und Färbung angewandten Chemikalien beruht. DHOM sah sie nur bei Anwendung der VINES'schen Ponceau-Fuchsin-Reaktion. STERNBERG beschreibt sie auch an Hz-Tumoren. Diese wohl aus Eiweißkörpern bestehenden Kristalle, über deren funktionelle Bedeutung ebenso wenig bekannt ist wie über die der anderen Strukturen der Hz, sind meist acidophil, stäbchenförmig mit abgerundeten Enden und können manchmal den größten Durchmesser der Zelle erreichen, also bis zu 30μ ; im Durchschnitt messen sie 10 bis 20μ (STERNBERG). Meist sind sie von einer hellen Cytoplasmazone umgeben. Häufig finden sich auch multiple kleinere Kristalle in palisadenförmiger Anordnung in einer Zelle. Sie zeigen im allgemeinen ein ganz ähnliches Verhalten wie bei den LEYDIG'schen ZwZ. Auf spezielle histochemische Reaktionen soll im nächsten Abschnitt hingewiesen werden.

c) Funktionelle Bedeutung der Hz.

In den neueren Arbeiten wird nicht mehr von einer Chromaffinität der Hz berichtet. Damit dürfte die alte Streitfrage mit der Ablehnung der paraganglionären Natur der Hz entschieden sein. WATZKA, der im Handbuch der mikroskopischen Anatomie die Paraganglien beschreibt, meint ebenso wie BERGER, daß frühere Autoren wohl die braunen Pigmentgranula in den Hz als positive Chromreaktion angesehen hätten. Dagegen haben die meisten neueren Arbeiten die morphologische Übereinstimmung mit den LEYDIG'schen ZwZ des Hodens hervor, auf die weiter oben bereits hingewiesen wurde. Die gleiche Größenordnung, die starke Variabilität in Größe und Gestalt sowie im Lipoidgehalt und neben dem ganz ähnlichen Aussehen von Kern und Cytoplasma vor allem auch der Befund an REINKE'schen Kristallen scheinen eine weitgehende Identifizierung der beiden Zellarten zu rechtfertigen. Damit ist allerdings noch nicht bewiesen, daß die Hz auch eine den LEYDIG'schen ZwZ analoge Funktion haben.

Das epithelähnliche Aussehen und der wechselnde Lipoidgehalt ließen frühzeitig eine endokrine Funktion der Hz annehmen. In Ermangelung eines spezifischen histochemischen Hormonnachweises war man bemüht, eine Vielzahl von Methoden anzuwenden, um aus der weitgehenden Über-

einstimmung der resultierenden Äquivalentbilder mit denen von in ihrer Funktion bereits feststehenden Drüsenorganen auch auf ein gleichartiges funktionelles Verhalten schließen zu können. Die weitgehende Übereinstimmung der Lipoidreaktionen in den Hz mit denen der ZwZ wurde schon erwähnt. Es handelt sich dabei um Lipoidgemische, von denen ein Teil anisotrop war (WIESER; STERNBERG; DHOM u.A.). Die Doppelbrechung im Polarisationsmikroskop wird vorwiegend durch Ester cholesterinartiger Verbindungen hervorgerufen, unter denen man zumindest Vorstufen der eigentlichen Hormone vermuten kann.

Neben den allgemeinen Lipoidreaktionen wurden besonders von DHOM noch eine Reihe spezieller histochemischer Verfahren angewandt, die von ihren Entdeckern ursprünglich als spezifisch für den Nachweis bestimmter Stoffe angesehen wurden, einer späteren Kritik in dieser Beziehung jedoch meist nicht standhielten. Der Vergleich der mit diesen Methoden an den Hz ermittelten Befunde mit denen an bekannten endokrinen Organen ließ immerhin einige Schlußfolgerungen zu. Erschwerend tritt jedoch hinzu, daß diese Reaktionen meist ziemlich kompliziert sind, von den Nachuntersuchern auch oft modifiziert wurden und meist infolge der Auswirkung postmortaler Zersetzungs Vorgänge des Untersuchungsmaterials einen wechselnden Ausfall zeigen. Zudem ist es gerade bei den Hz schwierig, vergleichbare Befunde zu erhalten, da sie oft nur in einzelnen Schnittpräparaten nachweisbar sind; Vergleichsmöglichkeiten ergeben sich oft nur bei Aufarbeitung eines sehr großen Materials.

Eine kritische Deutung der von VINES angegebenen Ponceau-Fuchsin-Reaktion (P.F.-Reakt.) wird weiter unten noch versucht werden. VINES sowie nach ihm STEEGE und FREICHELs fanden mit dieser Methode rote Tröpfchen in den Zellen der Zona reticularis und inneren Fasciculata der NNR von Frauen mit postklimakterischem Virilismus. Sie deuteten diese fuchsinophile Substanz als den spezifischen histochemischen Nachweis androgener Hormone. LIEBEGOTT lehnte dies ab und hielt die hyalinen Tropfen für den histochemisch nachweisbaren Eiweißanteil eines Steroideiweißkomplexes der NNR-Hormone. BERNHARD fand bei Untersuchungen an Erwachsenen Hoden in 46% VINES-positive ZwZ, keine dagegen in kindlichen Hoden. In geschlechtsreifen Rattenhoden zeigten sich in allen Fällen fuchsinophile Granula, bei infantilen Tieren nur nach Vorbehandlung mit Prolan bei gleichzeitigem Wachstum der Samenblasen. A.D.ZINSSER und H.H.ZINSSER geben ebenfalls VINES-positive ZwZ an, besonders auch an einem ZwZ-Tumor mit klinisch sich manifestierender androgener Aktivität. DHOM fand in über der Hälfte der mit der P.F.-Reakt. untersuchten Fälle positive Hz. Er beschreibt ebenso wie BERNHARD an den ZwZ auch VINES-positive

REINKE'sche Kristalle in den Hz und hält mit LIEBEGOTT sowie ZINSSER und ZINSSER die fuchsinophile Substanz für einen Steroid-Eiweiß-Komplex, wobei als Steroid einmal NNR-Hormone, aber auch Androgene oder sogar Progesteron fungieren könne, da er in 3 Fällen VINES-positive Substanzen auch in Gelbkörpern nachweisen konnte. Damit wäre nur ein weiterer Hinweis auf die endokrine Funktion der Hz gegeben, nicht aber die Art des von ihnen gebildeten Wirkstoffes erfaßt, obwohl gerade die positiven Befunde an den ZwZ sowie in der NNR bei Virilismus für dessen androgene Natur sprechen würden.

Eine spezifische Nachweismethode von Ketosteroiden schien zunächst die 1940 von BENNET angegebene Phenylhydrazin-Reaktion zu sein, besonders ihre Modifikation nach ASHBEL und SELIGMAN (1949). Freie Karbonylgruppen reagieren dabei mit dem Hydrazin der 2-Hydroxy-3-naphthanylsäure nach Behandlung des Reaktionsproduktes mit tetraazotiertem Di-ortho-anisidin unter Bildung eines komplizierten Azofarbstoffes, der im Schnittpräparat in dunkelblauen Granula bzw. feinen Tröpfchen erscheint. Einen positiven Ausfall dieser ASHBEL-SELIGMAN-Reaktion (A.S.-Reakt.) fanden die Autoren an NN von Ratten, Kaninchen und Hunden sowie an 4 normalen menschlichen NN, ferner an Luteinzellen gravider Ratten und Mäuse und auch an einem menschlichen Corpus luteum, schließlich an ZwZ des Hodens, auch bei einem Hodentumor. Nach HENI, GRUNER und MAST fällt die A.S.-Reakt. auch in vitro mit 3-, 17- und 20-Ketosteroiden positiv aus. BACHMANN dagegen zweifelt die Spezifität dieser Reaktion als Ketosteroidnachweis an und hält sie nur für einen Hinweis auf freie Ketogruppen; er spricht von "Karbonyllipoiden". Dieser Anschauung schließt sich auch DHOM an, der in vergleichenden Untersuchungen die A.S.-Reakt. positiv in den Hz fand, die in anderen Präparaten auch reichlich sudanophile Lipide enthielten. Dagegen zeigten die Fälle mit VINES-positiven Hz keine positive A.S.-Reakt. und umgekehrt. Er deutet dieses Verhalten dahin, daß mit den beiden Reaktionen offenbar verschiedene Funktionszustände bzw. Stoffwechselstadien der eigentlichen wirksamen Substanzen erfaßt werden, nämlich einmal ein Steroideiweißkomplex - einmal Karbonyllipide, die augenscheinlich in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen. Ein analoges Verhalten fanden andere Autoren auch in der NNR.

Die von WALRAFF als unspezifische Hormonreaktion aufgefaßte Tannin-Eisen-Reaktion zeigte bei zunehmendem Lipoidschwund schwarze Granula in der Zona reticularis und inneren Fasciculata der NNR. DHOM konnte jedoch keinen eindeutig positiven Ausfall der in ihrer Deutung ziemlich umstrittenen Reaktion an den Hz finden. Dagegen bestätigte er die bereits erwähnten Befunde von BARROZO DO AMARAL, der an den Hz

eine positive Plasmalreaktion angab. Die nach FEULGEN und VOIT mit dem SCHIFF'schen Reagens nachweisbaren Plasmalogene sollen Acetalphosphatide sein, wobei bisher positive Befunde in der NNR und von BECHER auch an den ZwZ des Hodens beschrieben wurden. Es ergibt sich somit wieder eine gewisse Übereinstimmung zwischen Hz und ZwZ, wenn auch die Deutung der Plasmalogene als Vor- oder Zwischenstufen der natürlichen Hormone ziemlich hypothetisch erscheint.

In neueren Untersuchungen konnten schließlich DHOM und MENDE in den Hz regelmäßig alkalische Phosphatase (Methodik nach GOMORI) nachweisen. Dieses Ferment, das nach Ansicht der Autoren wohl katalytisch bei den zur biologischen Hormonsynthese führenden intermediären Stoffwechselvorgängen mitwirkt und dessen Nachweis somit ein Indikator aktiver Zelleistungen wäre, fand sich besonders reichlich während der Pubertät und auch im Klimakterium, also jeweils zum Zeitpunkt des Beginns und des Erlöschens der ovariellen Tätigkeit bei gleichzeitigem Wiederauftreten bzw. der Vermehrung der Hz.

Alle hier angeführten histochemischen Reaktionen zeigen einen zum Teil positiven Ausfall auch an anderen steroidbildenden Organen, vornehmlich der NNR und dem Corpus luteum. Es werden mit ihnen offenbar in ihrem chemischen Aufbau noch unbekannte Speicherformen der eigentlichen Hormone erfaßt. Aufschluß über die biologische Funktion der Hz können sie somit nicht geben. Eine chemische Extraktion und Isolierung der wirksamen Substanzen ist aber wegen des spärlichen, verstreuten Vorkommens der untersuchten Zellen im Hilusgewebe praktisch nicht durchführbar. Es bleibt also zunächst nur, wie bei anderen endokrinen Drüsen, die Beobachtung von mit Hyperplasie bzw. Tumoren der Hz einhergehenden Hyperfunktionszuständen. Die chemische Erfassung der dabei in den Körperflüssigkeiten, besonders im Blut und Harn, auftretenden Hormone bzw. Hormonabkömmlinge wird dann bei gleichzeitig sich klinisch manifestierenden Wirkungen Rückschlüsse auf die Art des auch unter physiologischen Bedingungen von den hier interessierenden Zellen gebildeten Wirkstoffes zulassen.

Damit müssen also morphologische Befunde und Ergebnisse der klinischen bzw. biochemischen Forschung aufeinander abgestimmt werden. Ein näheres Eingehen auf Einzelheiten des Stoffwechsels der Steroidhormone, dessen physiologisch-chemische Erforschung z.Zt. noch im Fluß ist, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es soll daher nur kurz das Wesentliche herausgegriffen werden, um die Problematik des hier zur Diskussion stehenden Fragenkomplexes etwas zu beleuchten. Dabei können wiederum nur die Verhältnisse beim männlichen Geschlecht betreffende Angaben vergleichsweise herangezogen werden.

Von den etwa 30 bis jetzt strukturbekannten natürlichen C₁₉-Steroiden

wird das Δ^4 -Androstenol-(17 β)-on-(3), das Testosteron, als das von den LEYDIG'schen ZwZ gebildete eigentliche männliche Geschlechtshormon angesehen, da es die stärkste androgene Wirksamkeit zeigt. Außer diesem haben noch 9 weitere C₁₉-Steroide mehr oder weniger ausgeprägte androgene Aktivität. Die Biosynthese dieser Steroide ist aus C₂-Einheiten möglich, wie an Durchströmungs- und Bebrütungsversuchen mit durch radioaktiven ¹⁴C markiertem Azetat gezeigt werden konnte. Dabei steigert Gonadotropin beim Bebrüten von ¹⁴C-Azetat mit Hodenschnitten (von Mensch, Kaninchen, Schwein) und bei der Perfusion des isolierten Menschenhodens die Ausbeute an ¹⁴C-Testosteron (R.O. BRADY, 1951). Möglicherweise entsteht als Intermediärprodukt Dehydro-epi-androsteron (DHA), nachdem im Hodengewebe ein Ferment nachgewiesen werden konnte, das DHA zu Δ^4 -Androstendion-(3, 17) dehydriert (L.T. SAMUELS et al., 1951). Bei vergleichenden Untersuchungen an normalen und kastrierten Männern wurde nach Verabfolgung von DHA nur bei den Versuchspersonen mit intakten Hoden eine vermehrte Ausscheidung der Testosteron-Metabolite Androsteron und Ätiocholanolon beobachtet (M. MARTI, 1953). Cholesterin scheint bei der Biosynthese des Testosterons nicht unbedingt als Zwischenstufe erforderlich zu sein. Bei den Bebrütungs- und Perfusionsversuchen von Menschenhodens mit ¹⁴C-Azetat entstand nur wenig radioaktives Cholesterin, dessen spezifische Aktivität durch Gonadotropin nicht beeinflusst wurde (BRADY, 1951). Die Löslichkeit des im Blut kreisenden Testosterons soll weitgehend auf seiner Bindung an Serumalbumin beruhen (F. BISCHOFF et al., 1948; K. EIK-NES et al., 1954).

Parenteral appliziertes Testosteron erscheint schon nach 2 Stunden zu 30% im Harn in Form seiner Metabolite. Der biologische Abbau der C₁₉-Steroide erfolgt in der Leber und teilweise auch in der Niere, deren Rolle im Steroidstoffwechsel allerdings noch nicht so genau bekannt ist. In beiden Organen wurden positions- und wohl auch sterisch-spezifische Fermentsysteme nachgewiesen, welche durch die von ihnen katalysierten Reaktionen Einblick in einige Stufen des Intermediärstoffwechsels bzw. der Inaktivierung des Testosterons gewährten. So scheint zunächst die sehr schnell verlaufende Oxydation der 17 β -Oxygruppe des Testosterons zur 17-Ketogruppe im Δ^4 -Androstendion-(3, 17) durch ein Ferment zu erfolgen, das im Cytoplasma von Leberzellen und in geringen Mengen auch in der Niere gefunden wurde. Ein anderes, bisher regelmäßig in der Leber des Warmblüters aufgefundenes Ferment (beim Hund in geringen Mengen auch in der Niere) bewirkt die Reduktion der Δ^4 -3-Ketogruppe, wobei fast nur die 3 α -Oxymetabolite der Androstan- und Ätiocholanreihe entstehen (C.D. WEST et al., 1951; L.T. SAMUELS, 1952; D.K. FUKUSHIMA et al., 1951). Androstanol-(3 α)-on-(17) (Androsteron) und Ätiocholanol-(3 α)-on-(17) bilden 90% der im Harn als 17-Ketosteroide nachweisbaren Metabolite des Testosterons. Bei Leberschäden ist die Inaktivierung des Testosterons wie auch seine Synthese gehemmt infolge des Ausfalls der im Intermediärstoffwechsel mitwirkenden Fermente. Die meisten der beim Abbau der biologisch aktiven C₁₉-Steroide entstehenden Metabolite sind nicht ohne weiteres harnfähig. Oxy-Metabolite werden durch Veresterung mit Schwefelsäure oder β -glukosidische Verknüpfung mit Glukuronsäure wasserlöslich, Diketone möglicherweise durch Kondensation mit Polypeptiden. Die Bildung dieser Steroidkonjugate erfolgt wohl ebenfalls in der Leber, wobei bestimmte Steroide im Harn nur als Schwefelsäureester, andere nur als Glukuronide erscheinen.

Die quantitative Erfassung dieser Harnsteroiden erschien nun eine Beurteilung des Funktionszustandes der Ursprungsdrüsen zu ermöglichen. Vor allem die Bestimmung der neutralen 17-Ketosteroide (17-Kst), die beim Manne zu 2/3 aus der NNR, zu 1/3 aus den Testes, bei der Frau nach bisherigen Anschauungen ausschließlich aus der NNR (und z.T. vom Progesteron) stammen sollen, wurde in den klinischen Routinebetrieb eingeführt. Doch handelt es sich bei der bereits 1935 von W. ZIMMERMANN angegebenen, später vielfach modifizierten Bestimmungsmethode der 17-Kst mit m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung um eine Gruppenreaktion, mit der auch 2 α -Ketosteroide erfaßt werden. (Im ganzen sind bisher über 40

Ketosteroide aus dem Harn isoliert worden.) Abgesehen von starken individuellen und auch Tagesschwankungen, die mehrfache Bestimmungen nötig machen, ergab sich eine eindeutig erhöhte 17-KSt-Ausscheidung nur bei exzessiven NNR-Hyperplasien sowie bei NNR- und ZwZ-Tumoren. In neuerer Zeit ist man daher bestrebt, auch in der Klinik die 17-KSt weitgehend zu trennen, was durch verschiedene chromatographische und elektrophoretische Verfahren sowie durch Ultraviolett- und Infrarotmessung der für die einzelnen Steroide charakteristischen Absorptionsstreifen möglich ist.

Die 17-KSt-Ausscheidung wurde nur bei einem kleinen Teil der in der Literatur bisher mitgeteilten Fälle von Hz-Hyperplasien und Hz-Tumoren bestimmt. Insgesamt wurden 8 Fälle von Hz-Tumoren beschrieben (DREYFUS und BARROZO; L.BERGER, 1942; W.H.STERNBERG, 1948: 3 Fälle; D.WAUGH, E.H.VENNING and Mc EACHERN, 1951; B.A.SACHS and D.SPIRO, 1951; H.HUSSLEIN, 1951), von denen die Befunde mit kleineren Hz-Knötchen jedoch wohl nur adenomartige Hyperplasien darstellen. Bis auf einen Fall zeigten alle übrigen klinisch Vermännlichungserscheinungen. Bei dem Fall von DREYFUS und BARROZO ist die Maskulinisation nicht sicher auf den Hz-Tumor zu beziehen, da sich nebenbei auch noch zwei kleine NNR-Tumoren fanden. Auch der Fall von HUSSLEIN ist nicht so eindeutig; er war mit einem Corpus-Ca vergesellschaftet und der Autor schließt daraus auf eine oestrogene Aktivität der Hz, da das Carcinom sich nur auf dem Boden einer durch Hyperfollikulinämie zur Proliferation gebrachten Uterusschleimhaut entwickeln könne. Die restlichen 6 Fälle zeigten jedoch einen deutlichen Virilismus, wobei auch eine kausale Mitbeteiligung der NN weitgehend ausgeschlossen werden konnte. In BERGERS Fall kam es nach der Hystero-Öophorektomie zu einem postoperativen Rückgang der maskulinen Symptome, in den beiden Fällen von STERNBERG (der 3.Fall wird ohne nähere Angaben in einer Fußnote nur kurz erwähnt) wurden die NN bei der Operation als nicht vergrößert palpiert und in dem Fall von SPIRO und SACHS konnten durch die Sektion makroskopisch und histologisch unauffällige NN und ein ebensolches NNR-Knötchen im linken Lig.latum nachgewiesen werden. Die 17-KSt wurden nur in 4 Fällen bestimmt; sie lagen bei 3 im Bereich der Norm (zwischen 6 und 9 mg/24 St.) und waren nur bei dem Fall von WAUGH, VENNING und Mc EACHERN leicht erhöht.

Was diese normale 17-KSt-Ausscheidung betrifft, so wurde schon darauf hingewiesen, daß es sich bei der Bestimmung nach ZIMMERMANN ja um eine Gruppenreaktion handelt, mit der neben den Androgen- auch die Corticosteroid-Metabolite erfaßt werden, wobei letztere wohl den Hauptanteil bilden. Undeutigere Befunde hätten sich wohl ergeben, wenn die 3α -Oxy-17-KSt oder gar Androsteron allein bestimmt worden wäre. Zudem war die Androgenproduktion durch die beschriebenen Hz-Tumoren wohl auch ziemlich gering, so daß sie sich erst nach Ausfall der Oestrogene

klinisch manifestieren konnte; sämtliche Frauen (bis auf den Fall eines 32-jährigen Hermaphroditismus externus von DREYFUS und BARROZO, bei dem sich jedoch neben 2 Hz-Adenomen noch 2 NNR-Tumoren fanden) standen ja bereits in der Menopause (46 bis 86 Jahre alt). Es könnte aber auch erst nach Erliegen der Oestrogenproduktion der Ovarien durch die daraufhin folgende überschießende Bildung gonadotroper Hormone des Hypophysenvorderlappens (HVL) zur Hyperplasie der Hz bis zu adenomartigen Wucherungen kommen. STERNBERG beschrieb ja einen morphokinetischen Effekt von Choriogonadotropin auf die Ovarial-Hz bei 3 Frauen, die 2 Wochen lang täglich 10 000 Einheiten erhalten hatten. Die Hz waren bei allen 3 Patientinnen vermehrt und in einem Fall fanden sich sogar reichlich Mitosen, die bekanntlich sonst nur sehr selten an Hz nachweisbar sind. Fleckförmige Degenerationsherde deutet STERNBERG als Erschöpfungseffekt infolge der unphysiologisch hohen Dosierung des Choriogonadotropins. Die von DHOM in der Menopause besonders reichlich nachgewiesene Hyperplasie der Hz mit dem klinischen Bild des postklimakterischen Virilismus, der bisher auf eine Androgenbildung der NNR zurückgeführt wurde, könnte so ebenfalls durch den stimulierenden Effekt der überschießenden Gonadotropinbildung des HVL nach erliegender Oestrogenproduktion erklärt werden.

Durch den erst vor kurzem gelungenen 17-KSt-Nachweis im peripheren Venenblut (C.J.MIGEON and J.E.FLAGER, 1953, 1954) ergab sich, daß die Testosteron-Metabolite im Blut oft in ganz anderen Konzentrationen vorhanden waren als im Harn. Nach Säurehydrolyse mittels H_2SO_4 und Reinigung des Ätherextraktes durch Säulenchromatographie gelang den Autoren, nachdem sie die phenolischen Steroide mittels n-NaOH abgetrennt hatten, mit der Papierchromatographie nach der Methode von I.E.BUSH (1952) die Isolierung zweier Steroide, von denen das eine einwandfrei als DHA identifiziert werden konnte. Die Identifizierung der zweiten Verbindung als Androsteron gelang MIGEON erst 1955. Beide Verbindungen kommen im Blut von Männern und Frauen vor, wahrscheinlich in Form der H_2SO_4 -Ester. MIGEON hat auch ein quantitatives Verfahren ausgearbeitet, wobei die beiden 17-KSt nach der Papierchromatographie aus dem Papier eluiert und mittels der ZIMMERMANN'schen Mikromethode mengenmäßig erfaßt werden können. Dabei fand er bei Untersuchungen an gesunden Probanden (15 Männer und 8 Frauen) im Durchschnitt einen fast gleich hohen Blutspiegel des jeweiligen Steroids bei beiden Geschlechtern, nämlich für Androsteron 18,7% bei den Männern und 22,5% bei den Frauen sowie als entsprechende Werte für DHA 40,5 und 41,5% (in 100 ccm Blutplasma). Das gegenseitige Konzentrationsverhältnis war also umgekehrt wie im Harn, in dem bekanntlich Androsteron quantitativ vorherrscht.

Die 17-KSt kommen auch im Harn bei Männern und Frauen etwa in der gleichen Größenordnung vor; die Durchschnittswerte liegen bei Männern im geschlechtsreifen Alter zwar etwas höher als bei gleichaltrigen Frauen, können sich bei Einzelbestimmungen aber auch überschneiden. Dagegen ergaben sich für die Testosteron-Metabolite Androsteron und DHA nach den Untersuchungen von MIGEON sogar leicht höhere Durchschnittswerte bei der Frau. Wenn diese Ergebnisse auch noch der Be-

stätigung an einem größeren Untersuchungsgut bedürfen, so sprechen sie doch für eine Androgenproduktion auch beim weiblichen Geschlecht, die man bisher vor allem in der NNR suchte. Doch konnten Androsteron und DHA bisher im NN-Venenblut nicht sicher nachgewiesen werden. Aus Ovarialextrakten wurden bekanntlich androgene Hormone isoliert. Die mitgeteilten Befunde von mit Virilisierung einhergehenden Hz-Tumoren könnten die Hz als eine Quelle dieser Androgene erscheinen lassen, deren Metabolite im Blut und Harn neben den Abkömmlingen der NNR-Hormone als 17-KSt erscheinen.

Nachdem so in einem kurzen Überblick die Morphologie der Hz bei der erwachsenen Frau zusammengefaßt und die Kriterien, die für eine Androgenproduktion dieser Zellen sprechen, aufgezeigt wurden, soll nun zur Darstellung der eigenen Befunde übergegangen werden. Dabei soll vor allem geklärt werden, ob die Hz auch beim Feten und Neugeborenen einen regelmäßigen Befund darstellen, zu welchem Zeitpunkt etwa beim Feten erstmalig deutliche Hz auftreten und wann sie nach der Geburt wieder verschwinden. Die quantitativen und qualitativen Unterschiede der fetalen Hz gegenüber denen der Erwachsenen sollen erörtert werden. Schließlich wird im Zusammenhang mit der Diskussion der Histogenese der Hz auch noch auf ihre funktionelle Bedeutung beim Feten eingegangen werden unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Einwirkung stimulierender gonadotroper Hormone plazentaren bzw. fetal-hypophysären Ursprungs.

C Material und Methodik der eigenen Untersuchungen

1. Überblick über die zur Untersuchung gelangten Fälle

Aus dem laufenden Sektionsmaterial des Pathologischen Institutes der Universität Würzburg wurden zunächst Fälle entsprechenden Alters, nämlich Frühgeburten und Neugeborene, gesammelt. Sozusagen als Kontrollfälle wurden auch Ovarien einiger Säuglinge und Kleinkinder untersucht. Insgesamt kamen 25 Fälle zur Untersuchung, von denen 14 der Fetalperiode angehörten (1 Abort Mens V, 13 Frühgeburten: Geburtsgewicht unter 2500 g) und 6 Neugeborene waren; die restlichen 5 Fälle entstammten bis auf 2 Kleinkinder im Alter von 1 1/2 und 2 Jahren dem Säuglingsalter (3 und 6 Monate alt). (Tabelle 1)

Die Ovarien wurden mit dem anhängenden Mesovar in 10%-igem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und der größten Breite nach in Serien geschnitten. Jeder 4. bis 5. Schnitt wurde aufgezo-gen, so daß pro Ovar je nach Alter 30 bis 60 Schnitte anfielen. Wegen der Kleinheit dieser Stufenserienschnitte wurden meist 2 bis 3 auf einen Objektträger aufgezo-gen. Jeder zweite Objektträger wurde in üblicher Weise mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt, die dazwischenliegenden für eine eventuelle spätere Färbung nach VINES zurückgelegt, die nur bei positivem Hz-Befund im HE-Präparat zur Anwendung kam.

2. Die VINES'sche Färbung

Diskussion ihrer Brauchbarkeit zum histochemischen Nachweis funktioneller Gegebenheiten.

Die 1933 von VINES angegebene Ponceau-Fuchsin-Reaktion (P.F.-Reakt.) wurde schon mehrfach erwähnt. Zur Ausführung kam eine leichte Modifikation der VINES'schen Originalfärbemethode, wie sie bereits von BERNHARD und DHOM angewandt wurde (Fixierung in gewöhnlichem Formalin statt in Kochsalzformalin, was nach FREICHELs gleiche Resultate gibt; 10 Minuten langes Färben in Ponceau-Fuchsin statt 5 Min. nach VINES). Verwendet wurde Ponceau de Xylidine der Firma BAYER.

Der technische Färbevorgang soll nur kurz skizziert werden (nähere Angaben finden sich bei H.STEEGE, 1952):

Die entparaffinierten Schnitte kommen über Nacht in folgende

Lösung:	Kaliumbichromat	2,5
	Natriumsulfat	1,0
	Aq.dest.	ad 100,0

Nach sorgfältigem Spülen in Aq.dest. Verbringen der Schnitte für 10 Min. in Ponceau-Fuchsin-Lösung:

- 1 T. 1%-ige wäßrige Lösung von Säurefuchsin
- 2 T. 1%-ige wäßrige Lösung von Ponceau

Darauf Waschen in Aq.dest.;

5 Min.Differenzieren in 1%-iger wäßriger Phosphormolybdänsäure-lösung;

nach Abtupfen des Säureüberschusses kommen die Schnitte ohne Spülung für 7 bis 10 Min. in eine gesättigte wäßrige Lösung von Anilinblau in 2,5%-iger Essigsäure;

Waschen in Aq.dest.;

kurzes Differenzieren in 1%-iger wäßriger Essigsäurelösung;

Waschen in Aq.dest., Entwässern und Abdecken in Salicylatbalsam.

Bei positivem Ausfall dieser Farbreaktion erscheinen im Cytoplasma der epitheloiden Zellen (NNR-Zellen, ZwZ des Hodens, Hz) leuchtend weinrote (burgunderrote) Substanzen, meist in Form von mehr oder weniger großen Tropfen, den "fuchsinophilen Granula" nach VINES, aber auch als diffuse Rotfärbung des Zelleibes (DHOM). Das gesamte Bindegewebe, die Endothelien sowie die Kerne der epitheloiden Drüsenzellen sind mehr oder weniger intensiv blau angefärbt. Aber auch glatte Muskelfasern sowie Erythrocyten und Fibrinmassen in den Gefäßen färben sich rot an. Schon dieser letzte Umstand weist darauf hin, daß es sich bei der P.F.-Reakt. nicht um eine spezifische Nachweismethode androgener Hormone handeln kann, wie dies zunächst VINES und dann auch STEEGE und FREICHELs annahmen. BERNHARD stellt die strenge Spezifität der VINES'schen Färbung in Zweifel und weist besonders darauf hin, daß die zu den Lipoiden gehörenden männlichen Prägestoffe ja bei der Entparaffinierung der Schnittpräparate durch den Alkohol herausgelöst werden müßten und im P.F.-Präparat demnach gar nicht mehr nachweisbar sein könnten. Die Befunde von BERNHARD sprechen jedoch dafür, daß die "fuchsinophilen Substanzen" doch irgendwie zu den männlichen Geschlechtshormonen in Beziehung stehen müssen. Wir wissen heute noch nicht, in welcher Depotform die Steroidhormone in den Inkretdrüsen vorliegen, treten ihre Metabolite doch schon im Blut und Harn als "Steroidkonjugate" in Bindung an Schwefel- bzw. Glukuronsäuren auf. Am wahrscheinlichsten erscheint demnach die Ansicht DHOMs, der wie LIEBEGOTT sowie ZINSSER und ZINSSER die fuchsinophile Substanz für das Reaktionsprodukt eines Steroid-Eiweißkomplexes hält mit wechselndem Steroidanteil, da außer ZwZ und Hz auch NNR- und sogar Corpus-luteum-Zellen VINES-positiv sein können. Auch die Rotfärbung der REINKE'schen Kristalle bei Anwendung der P.F.-Reakt. würde diese Ansicht stützen. FREICHELs spricht ebenfalls von einem Ketosteroid-Protein-Komplex, der sich mit P.F. spezifisch anfärbt, sieht in dem Ketosteroid allerdings das androgene Hormon. Wie dem auch sei, wäre immerhin anzunehmen, daß ein positiver Ausfall der VINES'schen P.F.-Reakt. einen Hinweis auf die funktionelle Aktivität der untersuchten Zellen geben müßte, gleichgültig, ob mit der Reaktion die eigentlichen Hormone selbst, deren Vorstufen oder Metabolite oder noch unbekannte Depotformen erfaßt werden. Auch der Befund von REINKE'schen Kristallen scheint eine gewisse funktionelle Aktivität

anzudeuten, da sie in Hz-Tumoren oft besonders reichlich nachweisbar waren (STERNBERG). Die Richtung der von den VINES-positiven Zellen produzierten Stoffe läßt sich allerdings mit der Reaktion nicht erfassen, sondern nur aus den Auswirkungen auf den Organismus schließen, so z.B. aus Vermännlichungserscheinungen bei der Hz-Hyperplasie in der Menopause bzw. aus dem meist ausgeprägteren Virilismus bei Hz-Tumoren.

Es kann schon jetzt vorweg genommen werden, daß sich bei den eigenen Fällen keine VINES-positiven Hz fanden. Da die Hz aber bei Anwendung der P.F.-Reakt. ein ganz charakteristisches Aussehen zeigten und oft im Präparat besonders hervortraten, werden diese Befunde im folgenden Abschnitt bei der morphologischen Beschreibung der Hz neben den HE-Befunden aufgeführt. Schlußfolgerungen aus dem negativen Ausfall der P.F.-Reakt. an den Hz der Fetal- und Neugeburtsperiode sollen bei der Erörterung der Funktion dieser Zellen in der Frühperiode der Entwicklung gezogen werden.

3. Morphologische Befunde der untersuchten Fälle

a) Hiluszellen

Fall 1 (Sektions-Nr.37/54)

1 Tag alte Unreifegeburt (etwa Mens VIII), infolge Lebensschwäche gestorben.

In den meisten Serienschnitten finden sich keine eindeutigen Hz, in wenigen vereinzelt große histiocytäre Zellen an der Peripherie von im Schnitt getroffenen kleinen marklosen Nerven oder auch intraneural.

Präparat 1: An dem Längsschnitt eines im Ovarialhilus gelegenen, win-
klig abgebogenen kleinen Nerven sieht man an dessen einem
Pol eine Ansammlung von etwa 8 bis 10 Zellen mit großem
rundem bis ovalem Kern und zart eosinophilem Cytoplasma.
An der einen Seite dieses Zellkomplexes, der dem Nerven-
ende kappenförmig aufzusitzen scheint, befindet sich eine
Erythrocyten enthaltende Kapillare, die sich teilweise mit
einem Ausläufer zwischen Zellnest und Nervenende schiebt.
An einer dieser Zellen ist das Cytoplasma deutlicher ab-
gegrenzt. Auch im weiteren Verlauf des Nerven erscheinen
teils am Rande des Längsschnittes, teils auch in seinem
Innern einzelne oder zu zweit oder dritt hintereinander
liegende Zellen mit großen Kernen, deren Cytoplasmaleib
jedoch nicht so deutlich abgesetzt ist.

Im ganzen spricht der Befund nicht so eindeutig für Hz, so daß der Fall nur als bedingt positiv (+) angegeben werden kann (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über die zur Untersuchung gelangten Fälle

Fall Nr.	Sekt. Nr.	Alter	Gew. in g	Länge in cm	Anatomische Diagnose	Todesursache	Hz.
1	37/54	1 Tg.	1510	39	Unreifgeburt (Mens VIII)	Lebensschwäche	(+)
2	39/54	1 Tg.	1975	44	Unreifgeb.(M.IX) Bronchopneumonie	Kreislaufversagen	+++
3	45/54	6 Mo.	7000	72	Invaginationsileus	Kreislaufversagen	-
4	47/54	2 Mo.	1820	46	Abszed. Pneumonie, Pyopneumothorax	Herz- u. Kreisl.- versagen	-
5	50/54	2 J.	12kg	90	Appendicit. perf., paralyt. Ileus	Kreislaufversagen	-
6	+58/54	4 St.	1350	40	Unreifgeb.(M.VIII)	Lebensschwäche	+
7	61/54	3 Mo.	4300	63	Serös-eitr. Menin- gitis, intersti- tielle Pneumonie	Herz- u. Kreisl.- versagen	-
8	70/54	1 Tg.	1565	45	Unreifgeb.(M.VIII)	Asphyxie	+
9	+71/54	12 St.	1435	41	Unreifgeb.(M.VIII) Aortenhypoplasie	Herzversagen, Asphyxie	-
10	72/54	1 Tg	3780	53	Sturzgeburt (nach klin. Angabe)	Intrakranielle Blutung	+
11	99/54	18 Mo.	12kg	86	Pinealom	Hirndruck, Atemlähmung	-
12	112/54	12 Tg.	2115	50	Ileumatresie, Peritonitis	Paralyt. Ileus	-
13	113/54	10 St.	1465	40	Unreifgeb.(M.VIII)	Asphyxie	+++
14	117/54	2 Tg.	1580	42	Unreifgeb.(M.VIII)	Lebensschwäche	+
15	121/54	6 Mo.	6500	68	Bronchopneumonie	Herz- u. Kreisl.- versagen	-
16	130/54	10 St.	1318	41	Unreifgeb.(M.VIII) Intrakran. Blutung	Lebensschwäche, Asphyxie	+
17	142/54	-	1840	45	Unreifgeb.(M.IX)	Lebensschwäche	+
18	144/54	4 Tg.	2450	51	Meningomyelocele aperta	Meningitis, Pyocephalus	+
19	148/54	10 Tg.	1342	39	Unreifgeb.(M.VIII) Bronchopneumonie	Kreislaufversagen	+
20	149/54	2 Tg.	2700	53	Erythroblastose	Kreislaufversagen	-
21	152/54	-	2900	52	Totgeburt	Asphyxie	-
22	151/54	1/2 St.	3025	38,5	Amelie	Asphyxie	+++
23	178/54	1 Tg.	2050	46	Unreifgeb.(M.IX)	Lebensschwäche	+++
24	FrKlin	-	250	22	Abort Mens V		++
25	184/54	2 Mo.	1890	47	Unreifgeb.(M.IX) Interstit. plasma- zell. Pneumonie	Herz- u. Kreisl.- versagen	-

+) Nur ein Ovar untersucht.

Fall 2 (Sekt.Nr.39/54)

1 Tag alte Unreifgeburt (etwa Mens IX), an Kreislaufversagen bei Bronchopneumonie gestorben.

Präp. 2: Zu beiden Seiten eines Nervenlängsschnittes erscheint ein Saum typischer Hz, deren etwas dunkleres, eosinophiles Cytoplasma sich besonders bei schwächerer Vergrößerung deutlich von dem hellen Nervengewebe und auch vom umgebenden Bindegewebe des Mesovars abhebt. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man in den runden bis leicht ovalären hellen Kernen 1 bis 2 basophile Kernkörperchen. Das Cytoplasma ist schaumig strukturiert, vereinzelt deutlich abgegrenzt, zeigt oft eine perinukleäre Aufhellung. An der einen Stelle, an der der Nerv anscheinend unter das Niveau der Schnittfläche tritt, findet sich eine Brücke aus Hz, hinter welcher der Nerv nochmals im Längsschnitt erscheint. (Abb. 1)

Auch im nächsten Serienschnitt fällt eine Ansammlung typischer Hz auf, die einem kleineren Nervenlängsschnitt an dessen einem Ende kappenförmig aufzusitzen scheint. Auch hier finden sich große rundliche Kerne und ein breiter eosinophiler Cytoplasmasaum, der jedoch nicht immer so scharf abgesetzt ist.

Präp. 3: In der Mitte des Hilus, nahe der Ovarialstromagrenze, erkennt man einen Nerven im Längsschnitt, der ganz von Hz eingeschleidet zu sein scheint, wobei dieser Hz-Mantel streckenweise in der Schnittfläche liegt. Die Zellkerne sind manchmal etwas kleiner und mehr kantig, erscheinen auch durch ihre dunklere Anfärbung pyknotisch und liegen meist exzentrisch in dem ziemlich großen, schaumigen, eosinophilen Cytoplasmaleib. Neben Säumen zu beiden Seiten des Nervenlängsschnittes und Anhäufungen besonders an dessen einem Ende überbrücken kettenförmige Anordnungen von Hz das Nervengewebe quer in seiner ganzen Breite.

Im nächsten Serienschnitt ist der gleiche Nerv nochmals getroffen und zeigt hier an seinem einen Pol gut ausgebildete Hz, vereinzelt auch intraneural gelegene. An einer anderen Stelle findet sich eine kuppenförmige Anhäufung von Hz je an beiden Enden eines kleineren Nervenlängsschnittes.

In ähnlicher Anordnung sieht man sichere Hz auch an der Peripherie kleinerer Längs- bzw. Querschnitte von sympathischen Nerven im 3. Serienschnitt dieses Präparates.

Präp. 4: An einem kleinen Nervenquerschnitt findet sich eine halbmondförmige Ansammlung von Hz mit breitem, eosinophilem, z. T.

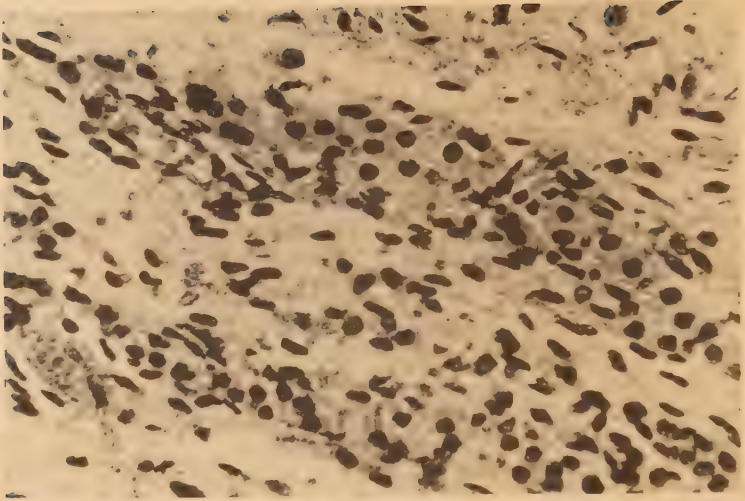


Abb.1: Fall 2 (Sekt.Nr.39/54), Präp.2 (HE). Perineurale Hz

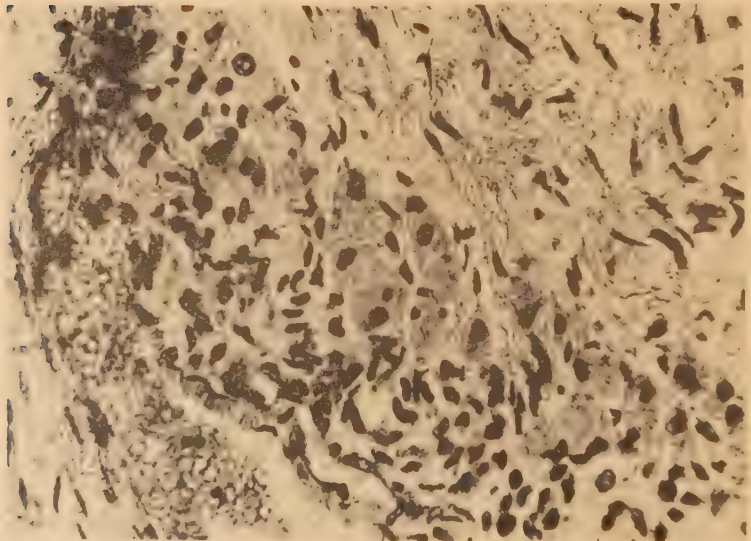


Abb.2: Gleicher Fall, Präp. 4 (HE). Paraneurale Hz-Komplexe. An der anderen Seite des Nervenlängsschnittes erkennt man eine sinusoid erweiterte Kapillare.

vakuolisiertem Cytoplasma und großem, exzentrisch gelegenen Kern. Nach Unterbrechung durch den Ausläufer einer sinusoid erweiterten Kapillare erscheint in der Nachbarschaft ein im Längsschnitt getroffener kleiner markloser Nerv, dem auf der einen Seite reichlich Hz anliegen, während auf seiner anderen Seite die oben erwähnte Kapillare weiterläuft. (Abb. 2) Auch im nächsten Serienschnitt erscheint die gleiche Gruppierung nochmals. Die Schnittfläche scheint im Bereich des längs getroffenen Nerven durch dessen Hz-Mantel zu gehen, da die feinen Neurofibrillen fast ganz von den Hz bedeckt werden. Auch die Kapillare ist in ähnlicher Lagebeziehung wie vorher zu sehen. Nicht weit von dieser Stelle entfernt erkennt man an einem Nervenlängsschnitt wiederum Hz, die den Nerven mantelförmig einhüllen. Die meisten Kerne dieser Zellen sind jedoch dunkler, kleiner und zeigen mehr längliche Formen. Das eosinophile Cytoplasma ist allerdings deutlich zu erkennen. Nur eine einzige Zelle mit wabig-schaumig strukturiertem Zellplasma weist einen kreisrunden, großen, hellen Kern mit zwei deutlichen Nucleoli auf. Möglicherweise handelt es sich bei den zahlreicheren Zellformen um erst entstehende bzw. bereits in Rückbildung befindliche Hz. Die eben beschriebene Stelle liegt im Hilusbereich nahe der Grenze zum Ovarialstroma.

Präp. 5: Auch im Hilus des contralateralen Ovars sind in diesem Präparat gleich drei kleine Nerven in der Nähe der Stromagrenze getroffen, u.zw. im Längsschnitt. Während von zwei dicht beieinander liegenden Nerven der eine von Hz zu beiden Seiten eingesäumt, der andere fast ganz von ihnen bedeckt wird, finden sich in dem dritten, etwas abliegenden Nervenlängsschnitt mehr intraneurale typische Hz, in Reihen angeordnet, mit deutlicher abgegrenztem eosinophilem Cytoplasma und hellen, runden, bläschenförmigen Kernen. Die Hz an den beiden zuerst erwähnten Nervenlängsschnitten zeigen mehr dunklere Kerne, die auch kleiner, oft etwas kantig oder länglich in der Form sind, demnach leicht pyknotisch erscheinen. Der zart-eosinophile, schaumige Cytoplasmaleib ist aber deutlich vorhanden.

Im nächsten Serienschnitt sind die gleichen drei Nerven nochmals getroffen. Hier kommen besonders an dem einzeln liegenden Nerven einige typische Hz mit großen, runden Kernen gut zur Darstellung, während sich an den beiden anderen, dicht beieinander liegenden Nerven wieder mehr kleinere Zellen mit bereits pyknotischen Kernen finden.

Im dritten Serienschnitt dieses Präparates erscheint nahe der

Hilus-Ovarialstromagrenze ein ganz kleiner Nerv im Längsschnitt, der besonders an seiner einen Seite und an einem Ende typische Hz aufweist.

- Präp. 6: Im Hilusbereich erkennt man einen kleinen Nervenquerschnitt, der an seiner Peripherie halbmondförmig von einer Gruppe von Hz umgeben wird, deren Kerne wiederum etwas pyknotisch erscheinen. Etwas entfernt davon zeigt sich ein Nervenlängsschnitt, der in seiner Mitte spindelförmig eingeschnürt ist; an dieser Stelle finden sich etwas typischere Hz mit großen, hellen Kernen, ziemlich dicht beieinander liegend und das Nervenästchen scheidenförmig einhüllend.
- Der kleine Nervenquerschnitt fällt auch noch im nächsten Serienschnitt auf, zeigt aber auch hier nur vereinzelt gut ausgebildete Hz an seiner Peripherie.

Fall 3 (Sekt.Nr. 45/54)

1/2 Jahr altes Mädchen, an Kreislaufversagen bei Invaginationsileus gestorben.

Es finden sich keine eindeutigen Hz. Im Ovar fallen zystisch erweiterte Follikel auf.

- Präp. 7: In diesem Präparat stellt sich ein nahe der Hilus-Ovarialstromagrenze gelegener längerer Nerv im Längsschnitt dar, der besonders in seinem Innern, z.T. auch an den Rändern, zahlreiche große, mehr ovale Kerne zeigt, denen jedoch das für Hz typische eosinophile Cytoplasma fehlt. An einer dieser Zellen beobachtet man eine hantelförmige Kernfigur, wobei es sich anscheinend um eine amitotische Teilung handelt. Diese Zellen sind wohl als histiocytäre Elemente anzusprechen, auf deren histogenetische Beziehungen zu den Hz weiter unten eingegangen werden soll.

Fall 4 (Sekt.Nr. 47/54)

2 Monate alte weiblich Frühgeburt, an Herz- und Kreislaufversagen bei abszedierender Pneumonie mit Pyopneumothorax gestorben.

Es finden sich keine eindeutigen Hz. Vereinzelt sah man histiocytäre Zellen in paranervöser Lagerung.

Fall 5 (Sekt.Nr. 50/54)

2 Jahre altes Mädchen, an Kreislaufversagen bei Appendicitis perforata und paralytischem Ileus verstorben.

Keine typischen Hz. Vereinzelt histiocytäre Zellen, teils in paranervösen Anhäufungen, teils einzeln intraneural.

Fall 6 (Sekt.Nr. 58/54)

4 Stunden alte, nicht lebensfähige Unreifgeburt (etwa M. VIII).
(Bei diesem Fall stand nur ein Ovar zur Verfügung.)

Präp. 8: Im Innern und am Rand eines kleinen Nervenquerschnittes erkennt man einige Zellen mit großem, hellem Kern und z.T. auch mehr oder weniger deutlich abgegrenztem Cytoplasmaleib, bei denen es sich sicher um Hz handelt. Das Präparat ist jedoch technisch nicht ganz einwandfrei, so daß die Beurteilung etwas erschwert wird.

Auch im nächsten Serienschnitt erscheint der gleiche Nerv nochmals im Querschnitt. Auch hier ist das eosinophile Cytoplasma einiger großkerniger Zellen nicht so deutlich abgegrenzt; einige - allerdings nur wenige - Zellen können jedoch als typische Hz angesprochen werden.

Präp. 9: An der Peripherie eines kleinen Nervenquerschnittes erkennt man zwei typische, dicht beieinanderliegende Hz mit hellem bläschenförmigem Kern und deutlichem Nucleolus. Das Cytoplasma erscheint mehr bläulich, da der Schnitt infolge Lufteintrittes etwas abgeblaßt ist. Ein dritter großer Kern im Innern des Nerven zeigt kein deutliches Cytoplasma.

Fall 7 (Sekt.Nr. 61/54)

3 Monate altes Mädchen, an Herz- und Kreislaufversagen bei serös-eitriger Meningitis und interstitieller Pneumonie gestorben.

Man sieht vereinzelt Anhäufungen von wenigen Zellen mit z.T. recht großen Kernen, die aber mehr ovale Formen zeigen, an den Polen von Nervenlängsschnitten oder auch an der Peripherie kleinerer Nervenquerschnitte. Diesen histiocytären Zellelementen fehlt jedoch das für Hz charakteristische, meist gut abgrenzbare eosinophile Cytoplasma. Typische Hz wurden in keinem Präparat angetroffen.

Fall 8 (Sekt.Nr. 70/54)

1 Tag alte Unreifgeburt (etwa Mens VIII), Tod an Asphyxie.

Präp. 10: Typische Hz finden sich nur in einem einzigen Präparat. Sie liegen der einen Seite eines spindeligen kleinen Nervenlängsschnittes an. Die Kerne sind etwas kleiner und dunkler angefärbt, das Cytoplasma hell wabig-schaumig, zart rot mit einem Stich ins Bläuliche. Die Zellgrenzen erscheinen an einigen dieser Zellen ziemlich deutlich. Zwischen Hz-Ansammlung und Nervengewebe schieben sich an einzelnen Stellen ganz kleine, Erythrocyten enthaltende Kapillaren.

Fall 9 (Sekt.Nr. 71/54)

12 Stunden alte Unreifgeburt (etwa Mens VIII), an Herzversagen und Asphyxie bei Aortenhypoplasie verstorben.

(Es wurde nur ein Ovar untersucht.)

Keine sicheren Hz.

Fall 10 (Sekt.Nr. 72/54)

1 Tag altes reifes neugeborenes Mädchen, an intrakranieller Blutung nach Sturzgeburt gestorben.

Präp. 11: Innerhalb des Längsschnittes eines kleineren Nerven liegen zwischen den Neurofibrillen etwa 3 bis 4 Zellen hintereinander mit etwas pyknotischen Kernen, aber z.T. gut abgrenzbarem eosinophilem Cytoplasma. Es könnte sich hier um bereits in Rückbildung befindliche Hz handeln.

Präp. 12: An dem mit P.F. gefärbten Präparat sieht man innerhalb eines blaßblau tingierten, sich deutlich von dem dunkelblauen Bindegewebe des Hilus abhebenden Nervenlängsschnittes zwischen den Neurofibrillen in Reihen angeordnete große helle Kerne, die sich blaß-bläulich, mit einem Stich ins Gelbliche darstellen, so daß ein indifferenter schmutzig-grauer Farbton zustande kommt. Das Cytoplasma hat sich mit P.F. nicht angefärbt, erscheint also optisch leer, läßt sich aber durch dunkler blau gefärbte Bindegewebsfibrillen an seiner Peripherie gut abgrenzen. Besonders die großen runden Kerne, die meist zu zweien oder dreien hintereinander in der Längsrichtung des Nerven liegen, lassen diese Zellen als einwandfreie Hz klassifizieren.

Fall 11 (Sekt.Nr. 99/54)

1 1/2 Jahre altes Mädchen, an Atemlähmung infolge Hirndruck bei Pinealom gestorben.

Es fanden sich keine eindeutigen Hz.

Fall 12 (Sekt.Nr. 112/54)

12 Tage altes Mädchen, an paralytischem Ileus bei Ileumatresie und Peritonitis gestorben.

Keine typischen Hz zu beobachten.

Fall 13 (Sekt.Nr. 113/54)

10 Stunden alte Unreifgeburt (etwa Mens VIII), Tod an Asphyxie.

Präp. 13: Ein kleiner Nerv im Hilusbereich nahe der Ovarialstromagrenze scheint ganz von Hz eingehüllt zu sein, da er nur an einem Ende ein kleines Stück im Längsschnitt erscheint. Hier werden die zarten Nervenfasern an beiden Nervenrändern von

von typischen Hz eingesäumt, während im weiteren Verlauf des Nerven die Schnittebene direkt im Hz-Mantel liegt, so daß nur Hz zu sehen sind. Diese zeigen das charakteristische Aussehen mit meist exzentrisch in dem eosinophilen Cytoplasma gelegenen großem rundem Kern, der sich bei manchen Zellen etwas dunkler anfärbt, aber deutlich 1 bis 2 Nucleoli erkennen läßt. Das Cytoplasma zeigt wiederum die zart wabig-schaumige Struktur, färbt sich an einzelnen Zellen aber auch etwas intensiver rot an, wobei dann die Zellgrenzen besonders deutlich in Erscheinung treten.

Im nächsten Serienschnitt scheint der gleiche Nerv nochmals erfaßt worden zu sein. Die Hz treten hier aber etwas spärlicher, nur an der Peripherie des Längsschnittes auf. Sie zeigen im übrigen das gleiche morphologische Verhalten wie im vorhergehenden Schnitt.

Auch im dritten Serienschnitt dieses Präparates sind in der Gegend der Hiluswurzel drei kleine Hz-Ansammlungen getroffen, bei denen das Nervengewebe jedoch nur andeutungsweise sichtbar wird. Anscheinend liegt die Schnittebene wieder im Niveau des Hz-Mantels der zugehörigen Nerven. Es handelt sich aber auch hier um typische Hz mit großen runden Kernen und deutlichem breitem eosinophilem Cytoplasmasaum.

Präp. 14: In diesem Präparat erkennt man im Hilusbereich, diesmal etwas weiter ab von der Stromagrenze, zwischen sinusoid erweiterten Kapillaren, unter denen auch zwei kleine Arteriolen erscheinen, einen Nervenquerschnitt, an dessen Peripherie sich einige kleinere Hz finden. Nur eine von diesen Zellen weist einen großen runden Kern auf, der exzentrisch in dem ebenfalls ziemlich ausgedehnten dunkel-rötlichen Cytoplasma liegt. Im nächsten Serienschnitt erscheint in gleicher Lagebeziehung zu den Gefäßen eine Ansammlung typischer Hz mit großen runden Kernen und deutlich abgesetztem Cytoplasmaleib. Das Nervengewebe ist nur an einer Stelle andeutungsweise erkennbar, liegt demnach wohl grötenteils außerhalb der Schnittebene. Der dritte Serienschnitt zeigt wieder in der Nähe der oben beschriebenen sinusoid erweiterten Kapillaren, aber etwas näher zur Stromagrenze zu gelegen, einen Nervenlängsschnitt, an dessen einem, zum Ovar weisenden Pol sich eine Umhüllung aus typischen Hz findet, die das Nervengewebe z.T. ganz bedecken. An der einen Seite dieses Hz-Mantels erscheint ein kleiner Nervenquerschnitt. Außerdem dringt zwischen die Neurofibrillen und die sie umhüllenden Hz eine kleine Blutkapil-

lare ein. Die Hz selbst zeigen das typische Aussehen mit deutlichem eosinophilem Cytoplasma.

Das Rete ovarii ist in diesem Präparat besonders stark ausgeprägt mit z.T. zystisch erweiterten Drüenschläuchen. Im ersten Serienschnitt findet sich außerdem direkt an der Stromagrenze eine reihenförmige Anordnung von Zellen, die alle Kriterien der Hz aufweisen bis auf die Nervenbeziehung. Das Nervengewebe könnte aber außerhalb der Schnittebene gelegen sein. Der Zellstrang läuft radial auf das Ovar zu und die wohl als Hz anzusprechenden Zellelemente lassen sich noch ein kleines Stück ins Stroma hinein verfolgen.

Präp. 15: In dem ersten auf diesem Präparat aufgezogenen Serienschnitt erkennt man im Hilus nahe der Stromagrenze einen kleinen Nervenlängsschnitt, der von typischen Hz umsäumt wird. Der große runde Kern und das eosinophile Cytoplasma tritt an diesen Zellen deutlich in Erscheinung. Einige Hz liegen auch intraneural zwischen den feinen Nervenfäserchen. An dem einen Pol des Nerven zeigt sich eine kleine, Erythrocyten enthaltende Kapillare.

Im folgenden Serienschnitt liegt neben zahlreichen sinusoid erweiterten Kapillaren nahe der Stromagrenze ein kleiner im Längsschnitt getroffener Nerv, dessen eine Seite einen breiten Saum aus gut ausgebildeten Hz aufweist. Das eosinophile Cytoplasma ist etwas heller und feiner schaumig strukturiert, die Zellkerne sind rund bis oval, teils groß und dann heller, teils schon etwas pyknotisch.

Der folgende Serienschnitt weist ganz nahe der Stromagrenze einen in ziemlicher Ausdehnung getroffenen kleinen Nerven auf, der zu beiden Seiten von Hz eingesäumt wird. Der zum Ovar weisende Pol dieses Nerven ist ganz von Hz bedeckt, neben denen auch noch eine kleine Kapillare erscheint. Die Hz zeigen wiederum große runde, teils auch mehr ovale, bläschenförmige Kerne mit deutlichem Nucleolus. Das mehr oder weniger dunkel rötlich tingierte Cytoplasma hat schaumige Struktur, ist bei einigen Zellen auch vakuolisiert. Einzelne Hz liegen in Reihen intraneural. (Abb. 3)

Auch in diesem Präparat fällt das ziemlich stark entwickelte Rete ovarii auf.

Das Ovar der anderen Seite enthält ebenfalls typische Hz. Die Präparate zeigen leider technische Mängel, sind etwas zu intensiv gefärbt und teilweise auch geschrumpft. Die Hz-Kerne erscheinen daher kleiner und dunkler und auch das Cyto-



Abb. 3: Fall 13 (Sekt.Nr. 113/54), Präp.15 (HE): Perineurale Hz.

plasma läßt sich oft nicht so gut abgrenzen. Einige typische Befunde lassen sich jedoch erheben.

Präp. 16: So zeigen sich an dem einen Pol eines bogenförmig gekrümmten Nervenlängsschnittes eindeutige Hz mit großen runden Kernen und deutlichem eosinophilem Cytoplasma. Auch im Innern des Nerven tritt in der Längsrichtung eine Reihe von gut ausgebildeten Hz hervor.

Präp. 17: In diesem Präparat sieht man an dem einen Ende eines sich S-förmig darstellenden Nervenlängsschnittes ebenfalls typische Hz mit allerdings etwas dunkleren runden Kernen mit deutlichem Nucleolus und nicht so scharf abgegrenztem Cytoplasmasaum.

Fall 14 (Sekt.Nr. 117/54)

2 Tage alte, nicht lebensfähige Unreifgeburt (etwa Mens VIII).

Präp. 18: Im Hilus, in unmittelbarer Nähe des gut ausgebildeten Rete ovarii, ist ein Nervenlängsschnitt dicht von Hz umgeben. Die meisten dieser Zellen haben kleinere dunkle Kerne und liegen ziemlich dicht beieinander, so daß die Zellgrenzen des eosinophilen Cytoplasmas nicht erkennbar sind. Vereinzelt, besonders auch intraneural in reihenförmiger Anordnung, sieht man aber auch größere runde Kerne mit deutlichem Kernkörperchen, die dann auch etwas heller erscheinen und bei denen die Grenzen des mehr schaumig strukturierten rötlichen Cytoplasmas besser in Erscheinung treten.

Im nächsten Serienschnitt zeigt sich wiederum in unmittelbarer Nachbarschaft des Rete ein Nervenquerschnitt, der von Hz breit umsäumt wird, aber auch im Innern eine Gruppe von Hz enthält. Es finden sich etwas mehr große bläschenförmige Kerne mit deutlichem Nucleolus. An einer anderen Stelle des gleichen Schnittes erscheint ein kleiner bogenförmig im Längsschnitt getroffener markloser Nerv, der an seiner konkaven Längsseite und z.T. auch im Innern mehrere Hz aufweist, unter denen ganz typische Formen mit sehr großen hellen Kernen und deutlich abgegrenztem eosinophilem Cytoplasmaleib in Erscheinung treten. An der konvexen Begrenzung des Nervenlängsschnittes stellt sich eine etwas erweiterte Kapillare dar.

Im folgenden Serienschnitt ist nochmals der vordem beschriebene Nervenquerschnitt in der Nähe des Rete ovarii getroffen. Auch hier erscheinen teils peri-, teils intraneural typische Hz mit großen runden Kernen und eosinophilem Cytoplasma.

Präp. 19: In dem nach VINES mit P.F. gefärbten Präparat erkennt man innerhalb eines hellblau tingierten Nervenlängsschnittes blasse große runde Kerne, die einen schmutzig gelblich-grauen Farbton aufweisen, wobei die Kernkörperchen oft deutlich braun erscheinen. Das Cytoplasma hat sich nicht angefärbt, doch sind die dunkler blauen Zellgrenzen als ovale bis polygonale Felder gut erkennbar. Der Nerv liegt ziemlich weit von der Hiluswurzel entfernt im Mesovar.

Präp. 20: Im Hilusbereich des contralateralen Ovars sieht man bei HE-Färbung nahe der Stromagrenze wiederum innerhalb eines Nervenlängsschnittes, besonders an dessen zum Ovar weisendem Pol, mehrere eindeutige Hz, die den Nerven schließlich ganz überdecken. Große runde bis ovale Kerne mit deutlichem Kernkörperchen fallen auf, die Grenzen des eosinophilen Cytoplasmas sind an einzelnen Zellen gut erkennbar.

Fall 15 (Sekt.Nr. 121/54)

6 Monate altes Mädchen, an Herz- und Kreislaufversagen bei Bronchopneumonie gestorben.

Keine eindeutigen Hz.

Fall 16 (Sekt.Nr. 130/54)

10 Stunden alte Unreifgeburt, an Asphyxie bei Lebensschwäche und intrakranieller Blutung gestorben.

Präp. 21: An einem kleinen Nervenquerschnitt, teils an dessen Peripherie, teils intraneural, erkennt man schön ausgebildete Hz mit großen runden, bläschenförmigen Kernen und mehr oder weniger deutlich abgegrenztem, zart eosinophilem Cytoplasma. Dicht daneben findet sich ein Nervenlängsschnitt, der an einer Seite einen ziemlich breiten Saum aus Hz besitzt. Ihre runden Kerne sind zwar etwas kleiner, weisen aber einen deutlichen eosinophilen Cytoplasmasaum auf. Auch intraneural finden sich einige typische Hz mit großen hellen Kernen und zart eosinophilem Cytoplasma, das gut abgrenzbar ist. Im nächsten Serienschnitt kommt die gleiche Gewebspartie nochmals zur Darstellung, doch sind hier nur noch einzelne typische Hz erkennbar.

Präp. 22: In dem mit P.F. gefärbten Präparat findet sich im Hilusbereich, ganz nahe der Grenze zum Ovarialstroma, ein schleifenförmig im Längsschnitt getroffener Nerv, der an der Außenseite seines einen Schenkels sowie an seiner Umbiegungsstelle je eine etwas erweiterte Kapillare zeigt. Dieser Nerv weist einen Saum aus Hz mit eigenartig schmutzig-bräunlich gefärb-

ten Kernen auf, die den Nerv stellenweise ganz umhüllen. Die Zellgrenzen des größtenteils optisch leeren Cytoplasmas sind infolge einer gewissen Dicke des Schnittes nicht so deutlich auszumachen, doch hebt sich der Saum aus Hz durch eine leicht bräunlich-graue Tönung im ganzen heraus.

Im folgenden Serienschnitt kommen, mehr im Mesovar gelegen, an einem kleinen Nervenquerschnitt und dicht daneben an einem Längsschnitt typische Hz mit bräunlichen Kernen und dunkler braunem Nucleolus sowie deutlich abgegrenztem, schmutzig-grauem breitem Cytoplasmaleib zur Darstellung. Diese Hz finden sich vor allem an der Peripherie des hellblau tingierten Nervengewebes.

Auch im nächsten Serienschnitt erscheint die gleiche Gewebepartie nochmals mit analogem Hz-Befund.

Präp. 23: In dem mit P.F. gefärbten Präparat sieht man in einem Nervenquerschnitt typische Hz mit großen runden, sich teils schmutzig bläulich-grau, teils zart bräunlich anfärbenden Kernen und mehr oder weniger optisch leerem, hell bläulich bis gelblich erscheinendem Cytoplasma mit deutlichen Zellgrenzen. Durch den Nerven ziehen einige Kapillaren, die einzeln hintereinander liegende Erythrocyten enthalten. An einem dicht daneben liegenden Nervenlängsschnitt erkennt man keine eindeutigen Hz.

Präp. 24: Auch am Ovar der anderen Seite finden sich Hz. So an einem parallel zu der nahen Ovarialstromagrenze verlaufenden, im Längsschnitt getroffenen Nerven an dessen keulenförmigem Ende an der zum Ovar weisenden Längsseite. Die runden Kerne der hier in einer knötchenförmigen Ansammlung auftretenden Hz sind etwas kleiner und dunkler, das ebenfalls intensiver eosinophile Cytoplasma größtenteils deutlich abgrenzbar. Auch intraneural finden sich typische Hz, die reihenförmig in der Längsrichtung des Nerven angeordnet sind. In unmittelbarer Nachbarschaft erkennt man noch einen zweiten Nervenlängsschnitt, der bogenförmig eine Ansammlung gut ausgebildeter Hz umschließt. Weiter ab im Mesovar erscheinen reichliche sinusoid erweiterte Kapillaren sowie das nicht so stark ausgeprägte Rete ovarii.

Präp. 25: Im Hilus bzw. Mesovar zeigt sich in der Nähe des Rete ein kleiner Nervenlängsschnitt, der von zahlreichen Zellen mit eosinophilem Cytoplasma eingehüllt wird, deren Kerne jedoch etwas kleiner sind. Nur einige dieser Zellen weisen große runde Kerne auf und lassen dann meist auch ein deutlich

abgegrenztes Cytoplasma erkennen, stellen also typische Hz dar.

Präp. 26: Bei P.F.-Färbung erkennt man an der Peripherie und in Reihen im Innern eines längeren Nervenlängsschnittes typische Hz mit großen runden, schmutzig bläulich-grünlichen bis leicht bräunlichen Kernen und etwas hellerem, teils fein granuliertem Cytoplasma mit mehr oder weniger deutlichen Zellgrenzen.

Fall 17 (Sekt.Nr. 142/54)

Nicht lebensfähige Unreifgeburt (etwa Mens IX).

(Keine Altersangabe: Totgeburt?)

Präp. 27: An der Peripherie eines kleinen Nervenquerschnittes im Hilusbereich erscheinen Hz mit großen runden Kernen und deutlich abgrenzbarem hellrotem Cytoplasma. Auch intraneural finden sich einige dieser Zellen. Das Ovar selbst enthält zystisch erweiterte Follikel, die z.T. mit einer eosinophilen homogenen Substanz ausgefüllt erscheinen.

Auch im folgenden Serienschnitt ist der gleiche Nerv wieder mit typischen Hz in peri- und intraneuraler Lage getroffen.

Präp. 28: Hier kommt ein ähnliches Bild zur Darstellung. An einem kleinen Nervenquerschnitt erkennt man z.T. mehr an der Peripherie, an einzelnen Stellen zwischen den Neurofibrillen einige große runde Kerne mit mehr oder weniger deutlichem Nucleolus, die von einem hellroten, schaumig-wabigen Cytoplasmasaum umgeben sind. An der Peripherie des Nerven finden sich zwischen den hier liegenden Hz Kapillaren, etwas weiter entfernt größere sinusoid erweiterte Gefäße, die reichlich Erythrocyten enthalten. Das Ovar zeigt wiederum Follikelzysten.

Im nächsten Serienschnitt sieht man ebenfalls dicht an der Ovarialstromagrenze einen kleinen Nerven im Längsschnitt, an dessen einem Pol sich eine Gruppe von etwa 5 bis 6 ganz typischen Hz findet. Besonders zwei von diesen Zellen zeigen ziemlich große runde Kerne mit deutlichem Kernkörperchen und polygonal begrenztem, eosinophilem, schaumig strukturiertem Cytoplasma. In der Nähe dieses Nerven finden sich wieder reichlich Kapillaren.

Fall 18 (Sekt.Nr. 144/54)

4 Tage altes Mädchen, an Meningitis mit Pyocephalus bei Meningomyelocoele aperta gestorben.

Präp. 29: An dem mit P.F. gefärbten Präparat stellen sich im Innern eines Nervenlängsschnittes in Reihen angeordnete Zellen mit größeren, schmutzig gelblich-grauen Kernen und nicht tingier-

tem, aber meist deutlich abgrenzbarem Cytoplasma dar. Die Nucleoli heben sich als meist dunkel-bräunlich gefärbte Pünktchen gut heraus. Es handelt sich wohl um Hz, deren Cytoplasma mehr oder weniger optisch leer erscheint. Direkt an den Nerven angrenzend sieht man sinusoid erweiterte Kapillaren mit reichlichen Erythrocyten, die sich leuchtend rot dargestellt haben.

Fall 19 (Sekt.Nr. 148/54)

10 Tage alte Unreifegeburt (etwa Mens VIII), an Kreislaufversagen bei Bronchopneumonie gestorben.

Präparat 30: Bei P.F.-Färbung findet sich im Mesovar ein in längerer Ausdehnung im Längsschnitt getroffener Nerv, der in Windungen zwischen zahlreichen erweiterten Kapillaren liegt. Das eine Ende dieses Nerven ist fast ganz bedeckt von Hz. Die großen runden Kerne dieser Zellen haben sich schmutzig grau angefärbt, mit teils mehr bläulichem, teils mehr gelblichem bis bräunlichem Grundton. Die meisten lassen 1 bis 2 dunklere Kernkörperchen erkennen. Die Zellgrenzen des kaum hellbläulich tingierten Cytoplasmas heben sich wieder als dunkler bläuliche Linien ab, welche wohl durch das Auseinanderweichen der Neurofibrillen bzw. des bindegewebigen Fasergerüsts an der Oberfläche der Hz entstehen. Auffallend ist die oft bräunliche Granulierung der Kerne. Den Nerven begleitet eine Kapillare, deren feine Ausläufer mit einzeln hintereinander liegenden Erythrocyten sich z.T. zwischen dem Nervengewebe finden. Auch im weiteren Verlauf des Nerven sieht man teils an seiner Peripherie, teils intraneural noch einige typische Hz mit oft rötlich-braunen Kernen. Im Ovar selbst erkennt man zystisch erweiterte Follikel mit hellblau gefärbtem, mehr oder weniger homogenem Inhalt.

Fall 20 (Sekt.Nr. 149/54)

2 Tage altes reifes Neugeborenes, an Kreislaufversagen bei Erythroblastose gestorben.

Keine eindeutigen Hz.

Fall 21 (Sekt.Nr. 152/54)

Reife Totgeburt (intrauterine Asphyxie).

Keine sicheren Hz.

Fall 22 (Sekt.Nr. 151/54)

1/2 Stunde alte Mißgeburt (Amelie), Tod durch Asphyxie. Dieser Fall ergab mehrere mit P.F. gefärbte Präparate mit positivem Hz-Befund.

Präp. 31: Im Hilusbereich, nahe der Ovarialstromagrenze, sieht man neben sinusoid erweiterten und prall mit Erythrocyten gefüllten Kapillaren einen Nervenlängsschnitt, der an einem seiner Pole kappenförmig von Hz bedeckt wird. Die großen runden, manchmal auch etwas eckigen Kerne dieser Zellen stellen sich entweder mehr rötlich bis bräunlich oder mehr bläulich dar mit meist dunkelrotem Nucleolus, während das klar abgrenzbare Cytoplasma an einzelnen Zellen fein gelblich bis bräunlich-grau granuliert erscheint. An anderen Zellen ist der Zelleib ganz hell, nahezu optisch leer. Bemerkenswert ist der Wechsel der Kernfärbung: Neben rötlich-braun gefärbten mit deutlichem Nucleolus liegen bläuliche Kerne bunt durcheinander, ohne ein erkennbares gesetzmäßiges Verhalten. Nachdem im weiteren Verlauf zunächst schräg angeordnete feine Fäserchen erscheinen, zwischen denen man nur einzelne Hz erkennen kann, beginnt dann an der einen Seite des Nerven wieder ein Saum aus typischen Hz, der schließlich in eine manschettenförmige Umhüllung des ganzen Nerven mit diesen Zellen übergeht. Auch hier zeigen Kerne und Cytoplasma ein ganz ähnliches Verhalten wie bei den oben beschriebenen Hz. Im zugehörigen Ovar fallen zystisch erweiterte Follikel auf.

Präp. 32: In diesem Präparat sieht man einen etwas breiteren Nervenlängsschnitt, der anscheinend in der Mitte seines im Schnitt dargestellten Verlaufes unter das Niveau der Schnittfläche tritt. An dieser Stelle findet sich eine Anhäufung von Hz, die sich mit P.F. ganz ähnlich anfärben wie im vorher beschriebenen Präparat. Man sieht wieder bläulich-graue Kerne neben rötlich-braunen, immer mit deutlich dunkler gefärbtem Nucleolus. An manchen Kernen kann man auch zwei Kernkörperchen erkennen. Das Cytoplasma stellt sich entweder mehr hell schaumig bläulich-grau dar, oder erscheint an anderen Hz fein bräunlich-grau granuliert. Im weiteren Verlauf des Nerven findet sich intraneural eine spindelförmige Gruppierung von Hz und an einem Nervenende erscheint nochmals so ein Zellkomplex, der dem Nerven kappenförmig aufzusitzen scheint.

Im folgenden Serienschnitt ist der gleiche Nerv - diesmal ohne Unterbrechung - getroffen. Man erkennt nur intraneural gelegene spindelförmige Hz-Komplexe sowie an einer Seite gegen das Ende des Längsschnittes zu eine größere Hz-Ansammlung, in der merkwürdigerweise die rötlich-braun getönten Zellkerne vorherrschen. Auch das Cytoplasma dieser Zellen

ist stärker angefärbt, meist schmutzig bräunlich- bis bläulich-grau granuliert.

Präp. 33: An der Peripherie zweier dicht beieinander liegender Nervenquerschnitte erkennt man je eine halbmondförmige Ansammlung von Hz, die wiederum teils mehr rötliche, teils bläulich gefärbte runde Kerne zeigen und ein schmutzig bräunlich- bis bläulich-graues, fein granuliertes Cytoplasma aufweisen. Auch im anliegenden Serienschnitt kommen die beiden Nervenquerschnitte zur Darstellung. Unter den in paraneuralen Komplexen auftretenden Hz fallen besonders einige mit ganz hellen runden, bläschenförmigen Kernen auf mit deutlichem Kernkörperchen und schmutzig-grauem, gut abgrenzbarem, fein granuliertem bis mehr schaumigem Cytoplasma.

Präp. 34: Mehr im Mesovar sieht man einen breiteren Nervenlängsschnitt, der etwa in der Mitte seiner Längsausdehnung von einer ziemlich breiten Bindegewebsbrücke unterbrochen wird. Im Innern des längeren Teilstückes dieses Nerven finden sich in Reihen angeordnete typische Hz. Ihre großen runden Kerne erscheinen diesmal ziemlich hell, bläschenförmig, mit dunklerer Kernmembran und ebensolchem Kernkörperchen, entweder zart hellbläulich-grau getönt oder wiederum mehr rötlich. Das Cytoplasma ist größtenteils optisch leer mit deutlichen Zellgrenzen, die sich als bläuliche Linien hervorheben. An dem kleineren Nerventeilstück fallen an seiner Peripherie bzw. seinem Ende einige Hz auf, die diesmal wieder ein mehr getöntes Cytoplasma, schmutzig bläulich bis bräunlich grau, schaumig bis fein granuliert, aufweisen. Im ganzen kommen hier die Hz nicht so klar zur Darstellung wie an dem anderen Nerventeilstück; man erkennt nur einzelne typische Zellen.

Auch im folgenden Serienschnitt erscheint der gleiche Nerv, wobei diesmal die unterbrechende Bindegewebsbrücke etwas schmaler ist. An dem längeren Nerventeilstück sieht man wieder intraneurale Hz mit großen runden, blaß-bläulichen oder -rötlichen Kernen und z.T. schaumigem oder fein granuliertem Cytoplasma. Die blaß-rötlich dargelegten Kerne zeigen leuchtend rote Nucleoli (Weglassung des Blaufilters am Mikroskop). An der einen Seite dieses Nerven findet sich außerdem ein Saum aus Hz. Am kleineren Teilstück erscheint wiederum am freien Ende eine Gruppe von Hz mit rötlichen oder schmutzig-grauen Kernen und schaumigem bzw. granuliertem Cytoplasma. Aber auch da, wo der Nerv unter das Niveau der Schnittfläche zu dringen scheint, fällt ein ziemlich breiter Streifen gut

ausgebildeter Hz mit meist zart rötlichen, großen runden Kernen und dunkelrotem Nucleolus sowie schaumig (geleeartig) strukturiertem Cytoplasma auf. Der Nerv scheint somit ganz von Hz eingehüllt zu werden, wobei eben an dieser Stelle die Schnittebene durch den Hz-Mantel geht. Auch an dem längeren Nerventeilstück erscheinen jenseits der oben erwähnten Bindegewebsbrücke noch einige typische Hz.

Auch im Hilus bzw. Mesovar des Ovars der anderen Seite finden sich Hz, wenn auch die positiven Befunde hier nicht so zahlreich sind.

Präp. 35: So sieht man im Mesovar an einem ziemlich breiten, kurzen Nervenlängsschnitt an dessen Peripherie eine Gruppe von Hz, deren große runde Kerne teils hell schmutzig bläulich-grau, teils mehr rötlich erscheinen; die Kernkörperchen sind dunkler rot bis bräunlich. Das Zellplasma ist mehr oder weniger optisch leer oder an anderen Zellen schaumig oder fein granuliert, von einer verwaschen bräunlich-grauen Tönung. Auch am anderen Ende des Nervenlängsschnittes finden sich solche Hz und vereinzelt auch im Innern des Nerven.

Präp. 36: Im Hilusbereich erkennt man zwischen zahlreichen sinusoid erweiterten Kapillaren einen kleinen Nervenlängsschnitt, an dessen einer Seite ein schmaler Saum aus Hz liegt. Es heben sich jedoch nur einige gut ausgebildete Zellen deutlicher heraus mit großen runden Kernen, rotem Kernkörperchen und schaumig-körnigem Cytoplasma von schmutzig violett-bräunlicher Tönung.

Im folgenden Serienschnitt erscheint ebenfalls ein kleiner Nervenlängsschnitt, an dessen einer Seite man einige typische Hz erkennen kann. Ihre großen runden Kerne sind bläulich oder rötlich- bis bräunlichgrau gefärbt mit dunkelrotem Nucleolus. Auch der Farbton des schaumig strukturierten bzw. fein granulierten Cytoplasmas wechselt von nahezu optischer Leere bis zu einem eigenartigen himbeergeleeartigen Aussehen.

Fall 23 (Sekt.Nr. 178/54)

1 Tag alte, lebensunfähige Unreifgeburt (etwa Mens IX).

Präp. 37: Ein kleiner Nerv im Mesovar, etwas entfernt vom eigentlichen Hilusbereich, wird von drei Seiten von einem schmalen Saum aus Hz umgeben. Ihre nur schwach angefärbten, großen runden Kerne erscheinen blaß-bläulich, hellgrau oder blaßrötlich, zeigen ein deutliches, dunkler rot bis rotbräunlich dargestelltes Kernkörperchen. Das Cytoplasma sieht mehr oder

weniger optisch leer aus, die Zellgrenzen sind aber als bläuliche Linien deutlich erkennbar. Ganz vereinzelt kann man auch einige intraneural gelegene Hz sehen.

Präp. 38: Im Mesovar des kontralateralen Eierstockes erscheint bei HE-Färbung ein kleiner Nerv im Längsschnitt, der an einem seiner Enden eine kappenförmige Umhüllung aus Hz aufweist, wobei sich dieser Hz-Komplex noch in je einen Saum zu beiden Längsseiten des Nerven fortsetzt. Man erkennt schöne runde große Kerne mit deutlicher Membran und dunklerem Kernkörperchen. Das eosinophile Cytoplasma läßt sich meist gut abgrenzen. Auch intraneural fallen einige dieser Hz in reihenförmiger Anordnung oder auch einzeln liegend auf. An der einen Längsseite des Nerven erscheint eine Erythrocyten enthaltende Kapillare. Das Rete ovarii ist in diesem Präparat gut ausgebildet, zeigt z.T. zystisch erweiterte Drüsenschläuche.

Präp. 39: Im Mesovar erscheint zwischen zahlreichen erweiterten Blutkapillaren ein kurzer Nervenlängsschnitt, der halbmondförmig von einer Hz-Ansammlung eingefaßt wird. Die Zellen haben große runde bläschenförmige Kerne mit deutlichem Nucleolus und ein eosinophiles Cytoplasma, das sich meist gut abgrenzen läßt. Auch intraneural finden sich einzelne Hz. Im folgenden Serienschnitt erscheint dieser Nerv nochmals. Er ist diesmal fast ganz von Hz bedeckt, die Schnittebene liegt somit wohl im Bereich seines Hz-Mantels. Auch im nächsten Serienschnitt ist der eben erwähnte Nerv zu sehen und zwar wiederum umgeben von einem hier ziemlich breiten Saum aus typischen Hz; in der Mitte bzw. mehr nach der einen Längsseite des Hz-Komplexes hin erkennt man etwas Nervengewebe.

Präp. 40: In diesem Präparat stellt sich im Hilusbereich, nahe der Ovarialstromagrenze, ein kleiner Nervenlängsschnitt dar, der breit von typischen Hz eingesäumt wird. Die aus großen runden, bläschenförmigen Kernen mit deutlichem Nucleolus und breitem eosinophilem Cytoplasmasaum von schaumiger Struktur bestehenden Zellen bedecken den Nerven fast ganz, lassen nur in ihrer Mitte etwas Nervengewebe zum Vorschein kommen.

Fall 24 (Aus der Frauenklinik der Universität Würzburg)

Abort Mens V (Länge des Feten 22 cm, Gewicht 250 g)

Präp. 41: In dem mit HE gefärbten Präparat erscheint im Anschluß an die Hiluswurzel ein in etwas größerer Ausdehnung im Längsschnitt getroffener Nerv, der in seinem Innern in reihenförmiger

Anordnung typische Hz enthält. Die großen runden bläschenförmigen Kerne lassen ein bis zwei Kernkörperchen erkennen. Das Cytoplasma ist zart eosinophil, zeigt schaumige Struktur. Auch an dem vom Ovar abliegenden Ende des Nervenlängsschnittes erkennt man noch einige Hz, daneben aber auch größere, mehr ovale Kerne mit nicht so deutlichem Cytoplasmasaum, bei denen es sich wohl mehr um histiocytäre Elemente handelt, zumal sie sich auch noch im umgebenden Hilusbindegewebe finden. Das Rete erscheint weiter abliegend im Mesovar, es ist gut ausgebildet.

Im folgenden Serienschnitt ist der gleiche Nerv nochmals getroffen und zeigt einen analogen Hz-Befund.

Präp. 42: An dem mit P.F. gefärbten Präparat sieht man im Mesovar, zwischen zahlreichen strotzend mit leuchtend roten Erythrocyten gefüllten, erweiterten Kapillaren, einen Nervenlängsschnitt, der an einer seiner Längsseiten typische Hz erkennen läßt. Ihre großen runden, hellgrau bis zart rötlich-braun dargestellten Kerne enthalten ein dunkler rotes bis rotbraunes Kernkörperchen; das Zellplasma ist zart schaumig bzw. fein granuliert, hellgrau oder rötlich-bräunlich, geleeartig. Auch an dem einen Ende des Nervenlängsschnittes sieht man eine Gruppe von Hz, desgleichen einige intraneurale, in Reihen hintereinander liegend.

Fall 25 (Sekt.Nr. 184/54)

2 Monate alte Unreifgeburt (etwa Mens IX), an Herz- und Kreislaufversagen bei interstitieller plasmazellulärer Pneumonie gestorben.

Es fanden sich keine eindeutigen Hz.

Zusammenfassend läßt sich demnach sagen, daß die Hz in der Fetalzeit und auch beim reifen Neugeborenen in kleineren Gruppen neben den feinen sympathischen Nerven des Hilus bzw. Mesovars liegen, diese einsäumend respektive mehr oder weniger umhüllend, oder auch in reihenförmiger Anordnung bis zu spindelförmigen Gruppierungen intraneural angetroffen werden. Die Hz-Komplexe erreichen nur selten größere Ausdehnung; sie bestehen meist nur aus wenigen Einzelzellen, manchmal lassen sich auch nur zwei bis drei nebeneinanderliegende Zellen erkennen. Als Merkmal der typischen Hz findet sich ein großer, runder, heller Kern, der infolge deutlicher Ausbildung der Kernmembran meist bläschenförmig erscheint. Auch ein, seltener zwei Kernkörperchen sind meist deutlich zu erkennen. Das Cytoplasma ist eosinophil, von zart wabig-schaumiger

Struktur, manchmal auch etwas kompakter und hebt sich dann besonders gut in seinen Grenzen von der Umgebung ab. Bei Anwendung der P.F.-Reaktion nach VINES erscheinen die Hz-Kerne hell-bläulich, zart schmutzig-grau oder rötlich bis rötlich-braun. Der Nucleolus hebt sich leuchtend rot, dunkler rot-braun oder auch schwärzlich heraus. Das Cytoplasma ist bei einem Teil der Hz mehr oder weniger optisch leer, wobei die Zellgrenzen durch blaue Linien markiert werden, welche die an der Oberfläche der Hz auseinanderweichenden und die Hz z.T. umspinnenden feinen Bindegewebsfasern bilden. An anderen Zellen findet sich ein fein granulierter, himbeergeleeartiger Zelleib von eigenartigem, schmutzig bläulich- bis bräunlich-grauem Farbton. Fuchsinophile Substanzen wurden, wie schon eingangs erwähnt, niemals im Cytoplasma der Hz aufgefunden.

b) Nebenfunde zur Differentialdiagnose der Hiluszellen

Eine Verwechslung der Hz mit den bei der Altersstufe der untersuchten Fälle besonders reichlich nachweisbaren Primär- oder Primordialfollikel ist kaum möglich. Die Eikerne sind viel größer als die Hz-Kerne und meist von einem platten oder kubischen Follikelepithel umgeben. Etwas schwieriger wäre schon die Unterscheidung von den Thekazellen, die in etwa der gleichen Größenordnung auftreten und auch morphologisch den Hz sehr ähnlich sind. Aber auch hier ist die Zuordnung der Zellen der Theca interna, die man auch als "Zwischenzellen" oder "Zwischendrüse des Eierstocks" bezeichnete, zu den größeren Bläschenfollikeln meist deutlich zu erkennen, es fehlt zudem die den Hz eigene enge Nervenbeziehung und außerdem wird von vielen Autoren ein Vorkommen der Hz im Ovar selbst abgelehnt, so daß die beiden Zelltypen schon durch ihre verschiedene Lokalisation voneinander differenziert werden könnten. Auf von diesen Anschauungen abweichende Befunde STANGES, die das Vorkommen von Hz im Ovarialparenchym betreffen, soll später näher eingegangen werden.

Bei der morphologischen Beschreibung der Hz-Befunde wurden bereits mehrfach para- und auch intranervöse Ansammlungen von großen, hellen Kernen erwähnt, die den Hz-Kernen oft völlig glichen. Manchmal waren jene etwas größer als diese und zeigten oft auch mehr ovale oder nierenförmige Formen. Was sie nicht eindeutig als Hz zugehörig ansprechen ließ, war das Fehlen des eosinophilen Cytoplasmaleibes. Es handelt sich hier wohl um histiocytäre Elemente, die auch weiter ab im Hilusbindegewebe beobachtet werden konnten. Bei manchen dieser an bzw. in Nerven-schnitten gelegenen Zellen, bei denen ein eosinophiler Cytoplasmasaum andeutungsweise zu erkennen war, schien die Entscheidung schwierig, ob hier bereits echte Hz vorlagen. Es wäre daher denkbar, daß die Hz aus diesen als Histiocyten gedeuteten Zellen entstehen bzw. sich in sie

wieder rückbilden könnten, was auch DHOM für möglich hält, der bei seinen Erwachsenen-Fällen ganz ähnliche Befunde beschreibt. Bei Erörterung der Histogenese der Hz werden wir auf diese histiocytären Zellansammlungen nochmals zurück kommen.

Gerade bei Neugeborenen und Feten ist das gelegentliche Vorkommen von echten paraganglionären Zellen beobachtet worden, die sich ebenfalls in knötchenförmigen Anhäufungen neben den sympathischen kleinen Nervenstämmchen fanden. So gibt BERGER (1942) insgesamt 4 Fälle von Neugeborenen und Unreifen (*prématurées*) weiblichen Geschlechts an, bei denen z.T. Paraganglien neben "sympathikotropen" Zellansammlungen vorkamen. Doch lagen die paraganglionären Zellknötchen durchwegs im Lig. latum, z.T. an seiner Verbindungsstelle mit dem Mesovar, aber auch in seinem lateralen Anteil. Außerdem sind die phäochromen Zellen sehr empfindlich gegenüber den üblichen Fixierungsflüssigkeiten und erscheinen in so behandelten Präparaten wie herausgelöst. Sie lassen sich nur mit speziellen Chromierungsverfahren darstellen. Die Chromreaktion kam bei den eigenen Fällen nicht zur Anwendung; doch läßt die geringe Resistenz der chromaffinen Zellen, ihr Vorkommen vor allem im Lig.latum und das Fehlen des eosinophilen Cytoplasmas es von vornherein unwahrscheinlich erscheinen, daß in einzelnen Fällen echte Paraganglienzellen mit Hz verwechselt worden sein könnten.

Schließlich soll bei Erörterung der Differentialdiagnose der Hz noch auf versprengte NNR-Keime eingegangen werden, die MARCHAND erstmals 1883 im Lig.latum von Neugeborenen und Kindern bis zu einem Alter von 1 1/2 Jahren beschrieb. Auch BERGER (1942) fand sie in 34 Fällen, und zwar auch häufiger im Lig.latum als im Mesovar selbst. Die Einzelzellen dieses versprengten NNR-Gewebes ähneln den Hz zwar etwas, sind durch ihre typische Anordnung im Gewebsverband aber wohl kaum mit ihnen zu verwechseln. Das Vorkommen der MARCHAND'schen NN im menschlichen Eierstock bzw. im Hilus oder Mesovar war früher umstritten (MILLER, 1937), obzwar schon mehrfach positive Befunde vorlagen (R. MEYER, 1924; STERNBERG, 1936). Bei systematischen Untersuchungen von insgesamt 60 Ovarialpaaren, beginnend bei einem 0,8 cm langen Embryo bis zu einer 74 Jahre alten Frau, fand SAURAMO (1954) während der Fetalperiode in 27% (7mal bei 26 Feten von 4 cm bis 52 cm Länge) versprengtes NNR-Gewebe in der Hilusgegend, 1mal auch in der Rindenschicht des Ovars. Während der Kindheit beobachtete er nur 1 positiven Fall, u.zw. bei einem 1 Jahr 8Monate alten Mädchen ein NNR-Knötchen im Mesovar. Im späteren Alter waren im Hilus und Mesovar keine MARCHAND'schen Knötchen mehr nachweisbar.

Unter den eigenen 25 Fällen fanden sich 7mal hypernephroide Gewebsinseln im Bereich des Hilus oder Mesovars, was einer Häufigkeit von

Tabelle 2: Übersicht über die Fälle mit heterotopen NNR-Knötchen

Fall Nr.	Sekt. Nr.	Alter	Gew. in g	Länge in cm	Form, Größe und Lage der versprengten NN
2	39/54	1 Tg.	1975	44	Leicht ovaläres Knötchen von ca. 1 mm größtem Durchmesser im Hilusbereich
3	45/54	1/2 J.	7000	72	Ovaläres Knötchen 1:0,3 mm im Mesovar
4	47/54	2 Mo.	1820	46	Ovaläres Knötchen von 0,6 mm Längsdurchmesser im Mesovar. - Im anderen Ovarialhilus rundes Knötchen 0,5 mm im Durchmesser (Abb.4)
10	72/54	1 Tg.	3780	53	Ovaläres Knötchen von kaum 0,5 mm Längsdurchmesser im Mesovar
22	151/54	1/2 St.	3025	38,5	Rundliches Knötchen von ca. 0,5 mm Durchmesser im Mesovar
23	178/54	1 Tg.	2050	46	Rundes Knötchen von 0,3-0,6 mm Durchmesser im Hilus. Ovaläres Knötchen von fast 2 : 1 mm Größe im Mesovar
25	184/54	2 Mo.	1890	47	Rundliches bis leicht ovaläres Knötchen von 1,2 mm Durchmesser bis 1,4 : 1,1 mm im Hilusbereich (Abb.5). - Im kontralateralen Ovarialhilus ovaläres Knötchen von fast 2 : 1,1 mm Größe

Im Fall 2, 10, 22 und 23 waren gleichzeitig Hz nachweisbar, bis auf Fall 10 sogar sehr reichlich (+++).

28% entsprechen würde, also mit den Angaben von SAURAMO gut übereinstimmt, wenn auch die Altersverteilung des eigenen Untersuchungsgutes eine etwas andere war (Tab. 2). Diese erstreckte sich von Frühgeburten (etwa Mens IX) bis zu einem 1/2 Jahr alten Säugling. Die im Hilus oder Mesovar gelegenen NNR-Knötchen hatten einen Durchmesser von 0,3-0,5 bis maximal 2 mm, waren meist rundlich bis leicht ovalär (Abb. 4 und 5). Eine dünne Bindegewebskapsel aus zirkulär verlaufenden feinen kollagenen Fasern war meist deutlich ausgebildet. Die Zellen selbst zeigten teils fasciculata-, teils glomerulosa- bzw. reticularis-artige Anordnung, wobei ein feines Fasergerüst die einzelnen Zellgruppen, z.T. auch die Einzelzellen voneinander schied. Bei den gut ausgebildeten NNR-Knötchen sah man einen ziemlich regelmäßigen Aufbau aus fast gleich großen, runden, chromatinarmen Zellkernen mit deutlichem Nucleolus und zart eosinophilem, wabig-schaumig strukturiertem Cytoplasma, das teilweise vakuolisiert war. Bei Anwendung der P.F.-Reakt. waren die Kerne, ganz ähnlich wie bei den Hz, entweder zart rötlich bis bräunlich oder hell bläulich bis schmutzig-grau dargestellt. Das Cytoplasma erschien optisch leer oder fein granuliert, mit schmutzig violett-grauem Farbton. Die Zellgrenzen hoben sich durch das hellblau dargestellte Fasergerüst meist gut heraus; auch die kollagenen Fasern der Kapsel des ganzen Knötchens färbten sich blau an.

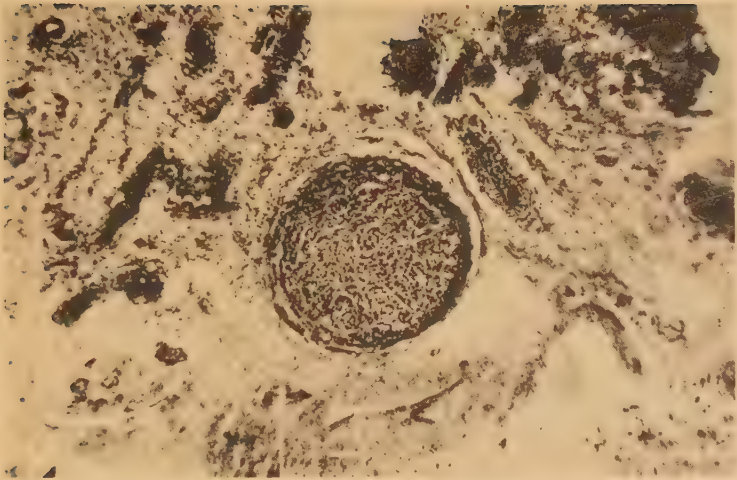


Abb.4: Fall 4 (Sekt.Nr. 47/54), Präp. 46 (HE). Heterotopes NNR-Knötchen von etwa 0,5 mm Durchmesser im Ovarialhilus.

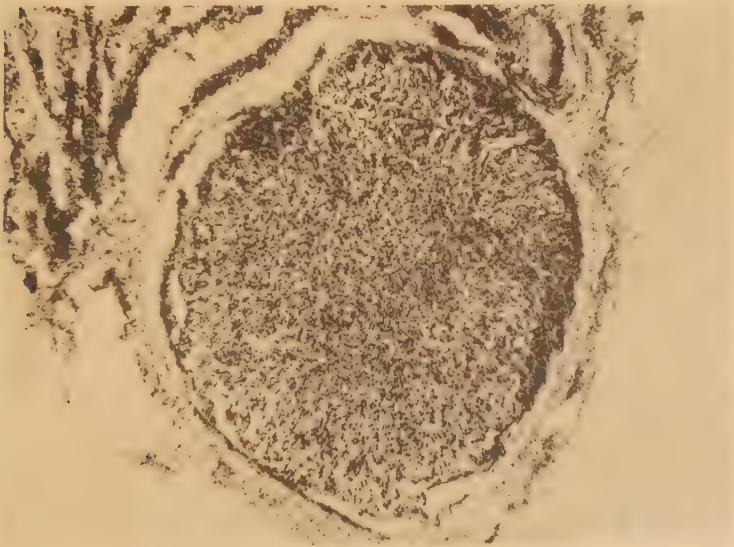


Abb.5: Fall 25 (Sekt.Nr. 184/54), Präp. 51 (HE). Versprengte hypernephroide Gewebsinsel von etwa 1,4 : 1,1 mm Größe im Hilus.

D Diskussion der eigenen Ergebnisse

1. Quantitatives Vorkommen der Hz bei Feten und Neugeborenen

Von den eigenen 25 Fällen zeigten 13 positive Hz-Befunde (Tab. 1), was einer Häufigkeit des Vorkommens von 52% entsprechen würde, also in etwa mit den Angaben SAURAMOs übereinstimmt, der sichere Hz während der Fetalperiode in 50% der untersuchten Fälle fand. Bei dem eigenen Material ist jedoch das Säuglings- und Kleinkindesalter mit inbegriffen; trennt man die 5 Fälle dieser Altersgruppe ab, so ergibt sich - entsprechend der Themenstellung dieser Arbeit - unter den Feten und Neugeborenen ein Hz-Vorkommen von 65%. Diese Zahl erhöht sich noch auf 72,2%, wenn man zwei weitere Fälle (Nr. 4 und 25) herausnimmt, die dem Körpergewicht nach zwar als Frühgeburten anzusprechen wären, altersmäßig (2 Monate) aber bereits zur Gruppe der Säuglinge gehören. Die letzte Prozentzahl (72,2%) aber kommt den Zahlenangaben für die erwachsene Frau jenseits der Pubertät bereits sehr nahe (77 bis 81%: BERGER; STERNBERG; DHOM). Man kann demnach, unter Berücksichtigung des Umstandes, daß es sich um z.T. unvollständige Serienschmittuntersuchungen handelte, vor einem nahezu regelmäßigen Vorkommen der Hz auch während der Fetalzeit und in den ersten Tagen nach der Geburt sprechen.

Systematische Untersuchungen über das Vorkommen der Hz in der Fetal- und Neugeburtperiode finden sich im Schrifttum nur vereinzelt. Es wurden oft nur wenige Fälle untersucht; außerdem sind besonders frühere Literaturangaben meist nicht ganz verwertbar, da Zellelemente, unter denen sich sicher auch echte Hz fanden, größtenteils als chromaffine Paraganglien angesprochen wurden. So sah schon ASCHOFF (1903) bei 6 Neugeborenen in 3 Fällen chromaffine Substanzen in Zellen im Ovarialhilus. 1904 beschrieb RIELÄNDER Paraganglien und chromaffine Zellen im Bereich des Paroophorons und Mesovars, u. zw. 8mal an 16 Adnexen von Neugeborenen. H. von WINIWARTER (1910) beobachtete in der Hilusgegend eines Foetus "chromaffine Zellen", die nach L. BERGER große Ähnlichkeit mit dessen Ansammlungen von s.Z. hatten. BERGER selbst fand bei 5 neugeborenen Mädchen zunächst (1923) keine s.Z. WALLART (1927 bzw. 1929) sah bei Untersuchungen vom 6. Fetalmonat an bei Feten, Neugeborenen und Mädchen während der ersten Lebensmonate von ihm als Paraganglien gedeutete, gut entwickelte Zellen im Lig. latum, Mesovar, Hilus und in der Marksubstanz des Ovars. In den letzten Monaten des 1. Lebensjahres würden diese Zellen abnehmen und atrophieren, seien aber bis zur Pubertät zwar nicht in ihrer ursprünglichen Entfaltung, wohl aber durch die gegenseitige Anordnung und ihre enge Nervenbeziehung nachweisbar. Auch KOHN (1928), der in Analogie zu den extratestikulären ZwZ von "extraglandulären weiblichen Zwischenzellen" spricht, beobachtete diese regel-

mäßig bei Neugeborenen, u.a. schön ausgebildet bei einem weiblichen Anencephalus. H.O.NEUMANN (1928 und 1929) schließlich fand bei zwei Feten (36 und 42 cm Länge) und 11 Neugeborenen im Hilus oder Mesovar typische Hz in Begleitung der Nervenstämmchen, die er allerdings ebenfalls als Paraganglienzellen ansah. Auch bei 2, 5 und 9 Monate alten Mädchen beschreibt er noch solche nur im Hilus gelegene Zellen, die man jedoch wegen ihrer z.T. nicht so guten Ausbildung leicht hätte übersehen können. Bei älteren Kindern konnte er bis zur Pubertät keine Hz mehr nachweisen. PAWLOWSKI (1929) fand unter 12 Fällen vor der Pubertät nur einmal bei einem 6 Monate alten Mädchen Hz, die im ganzen etwas kleiner waren und auch kompaktere und kleinere Kerne enthielten, durch ihre typische Lagerungsform jedoch nicht hätten verkannt werden können. WIESER (1931) konnte bei einer Frühgeburt aus dem 7. Monat, bei reifen Totgeburten und bei Kindern in den ersten Lebenswochen stets, wenn auch manchmal nur spärlich, Hz nachweisen. Etwa vom 3. Lebensmonat bis zur Pubertät hat er dann keine Hz mehr gefunden. BERGER, der nach H.O.NEUMANN später auch bei Neugeborenen in etwa 30% s.Z. fand, berichtet 1934, daß die s.Z. bei Feten identisch mit den hyperplastischen Zellen der Theca interna in atretischen Follikeln seien. Auch in einer weiteren Arbeit (1945) setzt er die fetalen s.Z. den Thekazellen gleich, während jene bei Erwachsenen den LEYDIG'schen ZwZ entsprächen. BERGER fand keine s.Z. bei Feten unter 10 cm Länge.

SAURAMO (1954) beschreibt die Entwicklung dieser Zellen an Hand von 15 Fällen, beginnend mit einem 0,8 cm langen Embryo bis zu 50 und 52 cm langen Feten, wobei er jedoch von paraganglionären oder chromaffinen Zellen spricht und diese in Zusammenhang mit den versprengten NNR-Inseln im gleichen Gebiet bringt, gleichsam als deren Markanteil. Er betont allerdings, daß zwischen den paraneuralen s.Z. und den versprengten NNR-Knötchen zumindest keine quantitative Beziehung bestehe. Wenn auch die eigentliche Embryonalentwicklung der s.Z. aus den morphologischen Beschreibungen SAURAMOs nicht so klar hervorgeht, es sich hier möglicherweise doch um echtes chromaffines Gewebe handelt, so gibt er doch an, daß sich bei einem 2 cm langen Keimling bereits sichere s.Z. fanden, die gegen Ende der Fetalperiode noch deutlicher wurden; insgesamt waren sie - wie schon erwähnt - in 50% der Fälle in deutlicher Ausbildung vorhanden. Während der Kindheit konnte er nur bei einem 6 Monate alten Mädchen wenige paraneurale s.Z. im Hilusgebiet sehen; bei älteren Kindern fand er sie vor der Pubertät nicht mehr. Auch DHOM (1954/55) hat bei zwei Kindern im Alter von 3 und 5 Monaten keine Hz gesehen.

Diese Literaturangaben zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß die

Entwicklung der Hz etwa mit dem 3. Keimlingsmonat beginnt, nachdem bei 2 cm langen Keimlingen erste als Hz anzusprechende Gebilde - um diese handelte es sich wohl bei den von SAURAMO s.Z. genannten Elementen - auftreten. Gegen das Ende der Fetalzeit werden die zunächst nur spärlich vorkommenden Hz zahlreicher und zeigen besser entwickelte Formen (SAURAMO); sie wurden in dieser Altersperiode von mehreren Autoren gefunden (WALLART; H.O.NEUMANN; PAWLOWSKI; WIESER). Auch bei reifen Neugeborenen waren sie fast regelmäßig nachweisbar (WALLART; KOHN; H.O. NEUMANN; WIESER; BERGER; SAURAMO). Im ersten Lebensjahr erfahren sie jedoch eine Rückbildung; die Angaben, bis zu welchem Alter noch Hz nachweisbar sind, differieren etwas im bisherigen Schrifttum. So fanden einige Autoren noch Hz in den letzten Monaten des ersten Lebensjahres (WALLART; H.O.NEUMANN), andere nur bis zum 6. Monat (PAWLOWSKI; SAURAMO). WIESER beobachtete vom 3. Lebensmonat an keine Hz mehr und ebenso sah DHOM bei einem 3 Monate alten Mädchen keine Hz. Fast alle Autoren konnten jedenfalls jenseits des 1. Lebensjahres bis zur Pubertät keine Hz finden.

Eine ganz analoge Entwicklung zeigen die Hoden-ZwZ. Bei 2 cm langen Keimlingen erscheinen die ersten Formen bezeichnender ZwZ (STIEVE). Im 3. und 4. Keimlingsmonat kommt es dann zur Ausbildung von massenhaft gut entwickelten interstitiellen Zellen, so daß sie im 5. Fetalmonat zahlreich vorhanden sind (FELIX; v.WINIWARTER; KASAI). Bei reifen Neugeborenen sind sie wieder spärlicher und verschwinden dann bis zur Pubertät ganz; nach dem 5. Lebensmonat sind keine ausgebildeten ZwZ mehr erkennbar (TONUTTI).

Die eigenen Befunde stimmen mit diesen Literaturangaben ziemlich gut überein. Bei dem aus dem 5. Fetalmonat stammenden jüngsten Fall des eigenen Untersuchungsmaterials waren gut ausgebildete Hz vorhanden. Auch bei den zur Fetalperiode zu rechnenden Frühgeburten zeigten sich in 71,4% (bei Weglassung der Fälle Nr.4 und 25 aus den schon angeführten Gründen sogar in 83,3%) der Fälle z.T. reichliche, gut entwickelte Hz. Bei der Gruppe der reifen Neugeborenen waren Hz nur noch in 50% nachweisbar und es waren auch - bis auf den Fall einer Amelie - größtenteils nicht mehr so gut ausgebildete Hz, die nur in wenigen Schnitten in geringer Zahl auftraten. Abweichend von den früheren Schriftumsangaben konnten jedoch schon bei einem 12 Tage alten Mädchen keine Hz mehr gefunden werden und ebenso nicht bei den 2 und 3 Monate alten Kindern, ganz zu schweigen von noch älteren Fällen (Tab.3). Die Rückbildung der Hz scheint demnach sofort nach der Geburt einzusetzen. Möglicherweise handelt es sich bei den Literaturangaben über das Vorkommen der Hz bei älteren Kindern z.T. um eine Verwechslung mit den schon mehrfach erwähnten histiocytären Elementen.

Tabelle 3: Hz-Vorkommen bei den einzelnen Altersgruppen

a) Feten bzw. Frühgeburten: In 71,4% (bzw. 83,3%) positiver Hz-Befund.

Fall-Nr.	Sekt.-Nr.	Alter	Gewicht in g	Länge in cm	entspricht etwa Mens:	Hz-Befund
1	37/54	1 Tg.	1510	39	VIII	(+)
2	39/54	1 Tg.	1975	44	IX	+++
+4	47/54	2 Mo.	1820	46	(IX)	-
6	58/54	4 St.	1350	40	VIII	+
8	70/54	1 Tg.	1565	45	VIII	+
9	71/54	12 St.	1435	41	VIII	-
13	113/54	10 St.	1465	40	VIII	+++
14	117/54	2 Tg.	1580	42	VIII	+
16	130/54	10 St.	1318	41	VIII	+
17	142/54	-	1840	45	IX	+
19	148/54	10 Tg.	1342	39	VIII	+
23	178/54	1 Tg.	2050	46	IX	+++
24	Fr.Klin.	Abort	250	22	V	++
+25	184/54	2 Mo.	1890	47	(IX)	-

+ Die Fälle Nr. 4 u. 25 wurden nur wegen ihres Körpergewichtes in diese Gruppe einbezogen, dem Lebensalter nach gehören sie zur Gruppe c.

b) Reife Neugeborene: In 50% der Fälle Hz nachweisbar.

Fall-Nr.	Sekt.-Nr.	Alter	Gewicht	Länge	Hz-Befund
10	72/54	1 Tg.	3780	53	+
+12	112/54	12 Tg.	2115	50	-
18	144/54	4 Tg.	2450	51	+
20	149/54	2 Tg.	2700	53	-
21	152/54	Totgeb.	2900	52	-
22	151/54	1/2 St.	3025	38,5	+++ (Amelie)

+ Fall Nr. 12 wäre dem Körpergewicht nach eigentlich noch in Gruppe a einzureihen, die Körperlänge entspricht jedoch bereits der Reife. Ebenso ist Fall 18 ein Grenzfall.

c) Säuglinge und Kleinkinder: Keine Hz nachweisbar.

Fall-Nr.	Sekt.-Nr.	Alter	Gewicht in kg	Länge in cm
3	45/54	6 Mo.	7	72
7	61/54	3 Mo.	4,3	63
15	121/54	6 Mo.	6,5	68
5	50/54	2 J.	12	90
11	99/54	18 Mo.	12	86

2. Morphologische Besonderheiten der fetalen und postnatalen Hz gegenüber den Befunden bei der erwachsenen Frau

Im Vergleich mit den im Schrifttum zu findenden morphologischen Beschreibungen der Hz bei der erwachsenen Frau, die im ersten Abschnitt dieser Arbeit zusammenfassend dargestellt wurden, fiel bei dem eigenen Untersuchungsmaterial zunächst schon das im ganzen viel spärlichere Vorkommen der genannten Zellen auf. Trotz nahezu gleicher prozentualer Häufigkeit und obzwar in einzelnen Fällen relativ gut ausgebildete para- bzw. perineurale Hz-Komplexe zu sehen waren, fanden sich doch bei den untersuchten Feten und Neugeborenen nie größere knötchenförmige Ansammlungen oder gar adenomartige Hz-Hyperplasien, wie sie z.B. DHOM bei seinen Fällen aus dem Senium beschrieb. Auch die Hz selbst waren meist kleiner, das Cytoplasma etwas kompakter und die oft mehr ovalen bis länglichen, ebenfalls kleineren Zellkerne sahen infolge ihrer dichteren Chromatinstruktur z.T. wie pyknotisch aus. Hinweise auf diese unterschiedliche Zell- und Kerngröße in den verschiedenen Lebensabschnitten finden sich bereits in der Literatur. So beschreibt H.O. NEUMANN bei Feten und Neugeborenen durchschnittlich 12μ große Hz mit intensiv färbbaren, 5μ großen Kernen, während er für Erwachsene Zellgrößen von 15 bis 20μ angibt mit im Mittel 8μ großen Zellkernen. REINKE'sche Kristalle konnten in keinem der untersuchten Fälle gefunden werden und auch braunes "Abnutzungspigment" war nicht nachweisbar. Lipoidfärbungen kamen zwar nicht zur Anwendung, doch zeigte sich nur selten ein stärker vakuolisierter Zelleib, so daß erheblicher Lipoidreichtum der fetalen Hz wohl kaum anzunehmen ist. WIESER fand im frühkindlichen Alter einen nur geringen Lipoidgehalt der Hz und vor dem zweiten Lebensmonat waren die Reaktionen auf Cholesterinester stets negativ.

Die Hz erscheinen somit in der untersuchten Altersperiode trotz nahezu gleicher prozentualer Häufigkeit des fallweisen Vorkommens gegenüber den Befunden im Erwachsenenalter im ganzen spärlicher und auch die kleineren Einzelzellen zeigen nur selten die schöne, gleichmäßige Ausbildung wie bei der geschlechtsreifen bzw. auch senilen Frau. Diese Feststellungen leiten bereits zum nächsten Abschnitt, nämlich zur Frage nach der Histogenese und funktionellen Bedeutung der Hz in der zur Debatte stehenden Altersstufe über.

3. Erörterungen über Histogenese und Funktion der Hz in der Fetal- und Neugeburtsperiode

Über die Herkunft der Hz finden sich in der Literatur widersprechende Angaben. Während KOHN meint, daß die Hz wahrscheinlich dem Keimepithel entstammen, hält BERGER schon wegen der engen histotopographischen Beziehung der s.Z. zu den sympathischen Nerven eine Abkunft von den SCHWANN'schen Zellen für möglich; er beschreibt sogar Übergangsformen zwischen den beiden Zellarten. Auch WALLART schließt sich zunächst dieser Meinung an, nimmt aber später ebenso wie andere Befürworter der phäochromen bzw. paraganglionären Natur der strittigen Zellen (von WINIWARTER; H.O.NEUMANN) eine direkte Abstammung von Sympathikuselementen an. Nach von WINIWARTER entsteht das "phäochrome Gewebe" aus Sympathoblasten. WALLART beschreibt von ihm als "Ruheformen" bezeichnete Jugend- bzw. Rückbildungsstadien der "paraganglionären Zellen", die ihrerseits aus Sympathogonien entstehen würden. Diese Ruheformen, von denen meist nur die Kerne zu sehen seien und die nur vereinzelt Reste eines mehr basophilen Cytoplasmas aufwiesen, zeigten die gleiche Anordnung und Nervenbeziehung wie die größeren, mit einem deutlichen eosinophilen Cytoplasmahof ausgestatteten "paraganglionären Zellen". Abgesehen davon, daß sich - wie bereits DHOM betont - aus den histologischen Zustandsbildern nie die Richtung der Umwandlung ablesen läßt, nämlich ob es sich bei den Ruheformen um Vor- oder Rückbildungsstufen der "paraganglionären Zellen" handelt, erscheint die weitere Ableitung von Sympathogonien noch problematischer.

Dagegen stimmt die morphologische Beschreibung der von WALLART als Übergangsstadien der Hz angesehenen "Ruheformen" gut mit den von DHOM als histiocytäre Elemente gedeuteten Befunden, die auch am eigenen Material gemacht werden konnten, überein. Damit wäre aber im Gegensatz zu der von den Anhängern der Paraganglienzelltheorie vertretenen neuroektodermalen Abkunft eine mesenchymale Abstammung der Hz anzunehmen. Diese These wird wiederum durch einen Vergleich mit den Hoden-ZwZ gestützt. Bei dem gleichartigen zeitlichen Auftreten, nämlich etwa im 3. Keimlingsmonat ("1.ZwZ-Generation") und während der Pubertät ("2.ZwZ-Generation"), entwickeln sich die LEYDIG'schen ZwZ nach STIEVE aus Histiocyten, die ihrerseits aus Lymphocyten bzw. undifferenzierten Mesenchymzellen hervorgehen. In Gewebskulturen konnte ESAKI zeigen, daß sich ZwZ aus indifferenten Mesenchymzellen bilden. Auch die NNR-Zellen gehen nach TONUTTI aus Bindegewebszellen hervor und können sich wieder in solche rückbilden ("progressive und regressive Transformation der NNR").

Ob sich die formale Histogenese der Hz durch Differenzierung aus den

erwähnten histiocytären Elementen, die wohl ihrerseits aus ortsständigen Lympho- oder Fibrocyten bzw. -blasten des Hilusbindegewebes entstehen, vollzieht oder ob eine Umwandlung aus Stromazellen (R.SIMARD und L.C.SIMARD) anzunehmen ist, erscheint noch umstritten. DHOM weist darauf hin, daß Hz im Ovar selbst nicht von Thekazellen unterschieden werden könnten und lehnt daher intraovarielle "Hz" ab. Demgegenüber glaubt aber STANGE an Hand eines Materials von 15 hochgradig unterentwickelten Eierstöcken (Rudiment und Hypoplasie) den histologischen Nachweis erbracht zu haben, daß die Hz doch aus Stromazellen hervorgehen. Diese "Ovarien", die weder Keimparenchym noch Thekaelemente enthielten, zeigten bei genauerer Betrachtung im Stroma zahlreiche epitheloide Zellen, welche fließende Übergänge zu den Stromazellen erkennen ließen und vor allem in kernreichen, von der Umgebung abgegrenzten Bezirken auftraten, die STANGE als "Keimzentren" bezeichnet. In den tieferen, hilusnahen Gebieten fand der Autor dann regelmäßig eine streifenförmige Anordnung dieser epitheloiden Zellen, die an der Stromagrenze kleinere ungeordnete Komplexe bildeten, deren einzelne Zellen kaum von Hz zu unterscheiden waren. In der Nähe kleinerer Hilusgefäße und in nächster Umgebung von Nervenästchen waren typische Hz-Nester mit organoide[m] Aufbau zu erkennen. STANGE folgert aus diesen morphologischen Befunden, daß die Hz aus Stromazellen hervorgehen, in den Hilusbereich einwandern, sich dort zu den typischen organoiden Komplexen formieren und enge Beziehung zu den Nerven und kleinen Gefäßen gewinnen.

Die kausale Histogenese der epitheloiden endokrinen Organe erfolgt bekanntlich unter dem stimulierenden Einfluß übergeordneter Hormone des HVL. So werden die NNR-Zellen durch das ACTH zu Wachstum und Funktion angeregt, während die Hoden-ZwZ unter dem Einfluß des Luteinisierungshormons (LH oder ICSH = interstitial cell stimulating hormone) des HVL stehen. Daß auch die Hz auf LH ansprechen, bewies STERNBERG durch die schon erwähnten Befunde von hyperplastischen Hz mit z.T. reichlichen Mitosen bei 3 Patientinnen, die hohe Dosen Choriongonadotropin, das in seiner Wirkung in etwa dem LH des HVL entspricht, erhalten hatten. Auch STANGE führt die bei seinen Fällen hochgradig unterentwickelter "Ovarien" besonders reichlich nachweisbaren Hz auf die erhöhte Gonadotropinproduktion durch den HVL zurück, die durch biologische Testmethoden (HVR I-III) bestätigt werden konnte. Bei diesen Fällen von rudimentären bzw. stark hypoplastischen "Ovarien" handelte es sich in funktioneller Hinsicht ja um eine "fetale" bzw. "präpubertale Menopause" mit entsprechend der normalen Menopause hohen Ausscheidungswerten der hypophysären Gonadotropine. Bestätigt fand der Autor seine Ansicht durch das Fehlen der Hz in einem Fall, bei dem neben der Entwicklungs-

störung des Ovars gleichzeitig eine hypophysäre Insuffizienz vorlag, die sich im klinischen Aspekt und durch die fehlende Gonadotropinausscheidung manifestierte.

Während der Schwangerschaft werden die heute in ihrer Gesamtheit wohl noch kaum überblickbaren humoralen Regulationsmechanismen, die zur Ausbalancierung des hormonalen Gleichgewichtes im Organismus führen, insofern noch weiter kompliziert, als hier neben mütterlichem und fetalem Endokrinium auch noch die Plazenta als Hormonbildungsstätte auftritt, ja sogar eine zentrale Stellung einnimmt. Die plazentaren Hormone gelangen nicht nur in den mütterlichen Kreislauf, sondern gehen auch in den fetalen Organismus über, und zwar vor allem wohl sekundär durch Übertritt aus dem mütterlichen Blut, weniger durch direkte Abgabe vom Chorionepithel an das umgebende fetale Gewebe. Daneben erfolgt wahrscheinlich ein diaplazentarer Wirkstoffdurchgang in beiden Richtungen; gewisse mütterliche Hormone können auf die Frucht übergehen, aber auch wohl frühzeitig im Feten gebildete Inkrete auf die Mutter, wobei man diskutiert hat, wie weit fetale endokrine Organe vikariierend bei entsprechenden Ausfällen der Mutter eintreten können (fetaler Inselapparat bei Diabetes der Mutter; fetale NN bei ADDISON-kranken Schwangeren u.a.).

Da es wichtig erscheint, welche Hormone für eine morphogenetische Stimulierung der HZ in Frage kommen könnten, sollen die endokrinen Verhältnisse während der Gravidität nach den heutigen Vorstellungen und unter Berücksichtigung des hier interessierenden Fragenkomplexes kurz zusammenfassend skizziert werden.

Der mütterliche HVL enthält während der Schwangerschaft keine gonadotropen Hormone (PHILIPP u.a.). Die Gonadotropinbildung wird hier nach früherer Ansicht durch den hohen Progesteronspiegel, nach heutigen Vorstellungen wohl durch das synergistische Zusammenwirken von in Ovar und Plazenta gebildeten Oestrogenen und Gestagenen gehemmt. Infolge des Wegfalls der hypophysären Stimulierung und möglicherweise auch unter dem Einfluß plazentarer Hormone stellt das Ovar seine zyklische Tätigkeit ein. Gewisse unvollständige Follikelreifungsvorgänge könnten die manchmal in der ersten Zeit der Schwangerschaft auftretenden, schwachen zyklischen Blutungen erklären. Das bald nach der Implantation der befruchteten Eizelle vom Cytotrophoblasten und später von der LANGHANS'schen Zellschicht der Chorionzotten gebildete Choriongonadotropin (HCG = Human Chorionic Gonadotrophin) zeigt ähnliche biologische Wirkungen wie das hypophysäre LH, obzwar es mit diesem nicht identisch ist. Auf die hohen Bildungs- und Ausscheidungswerte des HCG im ersten Schwangerschaftsdrittel wurde daher die Umwandlung des Gelbkörpers in das Corpus luteum graviditatis und die

Erhaltung desselben zurückgeführt. Dafür schienen experimentelle Befunde an nichtgraviden Affen zu sprechen, die in der Lutealphase hohe Dosen HCG erhalten hatten. Bei Fortbestehen des Corpus luteum und Fortdauer der Pregndiolausscheidung kam es zu einer dezidualen Umwandlung des Endometriums (BRADBURY, BROWN und GRAY). Nach neueren Forschungsergebnissen werden in der Plazenta, u. zw. wahrscheinlich im Syncytiotrophoblasten bzw. in der syncytialen Schicht der Chorionzotten, schon vom Beginn der Schwangerschaft Gestagene gebildet. Vom 2. Schwangerschaftsmonat an ist Progesteron regelmäßig in der Plazenta nachweisbar (ZANDER und VON MÜNSTERMANN). Dem Corpus luteum graviditatis käme demnach - entgegen bisherigen Vorstellungen - nur in den ersten Wochen physiologische Bedeutung zur "Überbrückung" der Hormonbildung zu. Die Entfernung des Gelbkörpers nach dem ersten Schwangerschaftsmonat hatte in den meisten bisher beobachteten Fällen kein Unterbrechung der Gravidität zur Folge. Die Rückbildung des Corpus luteum graviditatis beginnt bereits gegen Ende des 2. Schwangerschaftsmonats mit degenerativen Veränderungen in einzelnen Granulosa- und Thekaluteinzellen, wobei letzte bis zum 4. Monat bis auf pyknotische Kernreste vollkommen verschwinden. Nach ZANDER kann jedoch noch im 10. Schwangerschaftsmonat im Corpus luteum Progesteron in ziemlich hoher Konzentration nachweisbar sein. Die im Verlauf der Schwangerschaft stetig zunehmende placentare Progesteronbildung findet ihren Ausdruck im Ansteigen des Gesamtprogesterongehaltes der Plazenta, in der Zunahme der Progesteronkonzentration im Uterus- und Nabelvenenblut und in der um das 5- bis 10-fache zunehmenden Pregndiolausscheidung im Harn. Daneben werden in der Plazenta vom 3. bis 4. Schwangerschaftsmonat an in zunehmendem Maße Oestrogene nachweisbar, die wahrscheinlich ebenfalls von der syncytialen Schicht des Chorions gebildet werden. Mit chemischen Bestimmungsmethoden konnten in der Plazenta, größtenteils in freier Form, Oestron, 17 β -Oestradiol und Oestriol ermittelt werden, wobei die letzte Verbindung wohl als Metabolit der beiden anderen aufzufassen ist. Im Blut scheint vorwiegend Oestriol vorzukommen, u. zw. z.T. an Eiweiß gebunden. Auch im Harn erscheinen die 3 Oestrogene im Verlauf der Schwangerschaft in zunehmender Konzentration als Glukuronat- und Sulfatester, wobei sich die Ausscheidung von Oestron und Oestradiol um das 100-fache, die des Oestriol um das 1000-fache erhöht. Bei der Erforschung funktioneller Zusammenhänge des fetalen Endokriniums ergeben sich naturgemäß noch mehr Schwierigkeiten als beim Erwachsenen. Ein tierexperimentelles Vorgehen, das während der Fetalzeit ohnedies schon erschwert ist, wird gerade bei den Hz außerdem noch dadurch kompliziert, daß diese bisher bei den sonst verwendeten kleineren Versuchstieren nicht nachgewiesen werden konnten. WATZKA

und ESCHLER fanden sie bei jungen Schweinen, JOACHIMOVITS sah "paraganglionäre Zellen" bei Affen (*Pithecus fascicularis mordax*). Auch TENSCHERT, die systematische Untersuchungen an insgesamt 67 Tieren (Affen, Schweine, Rinder, Katzen, Meerschweinchen und Ratten) durchführte, konnte Ovarial-Hz nur bei geschlechtsreifen Affen der Gattung *Macacus-cynomolgus* nachweisen. WIESER hatte bei Untersuchung der Hoden und Ovarien von etwa 20 Tierarten, darunter auch Affen, an den Eierstöcken nie Hz gefunden. Die wenigen Arbeiten über fetale Hz betreffen Untersuchungen am Menschen und erschöpfen sich meist in der Beschreibung der morphologischen Befunde.

Nach den bisherigen Darlegungen könnte als Stimulans für die etwa im 3. Fetalmonat erscheinenden Hz vor allem die plazentaren Hormone in Betracht kommen, da ja zu dieser Zeit der mütterliche HVL und auch das Ovar bezüglich ihrer humoralen Wirkungen auf das Genitalsystem weitgehend ruhiggestellt sind. Die vom Chorionepithel gebildeten Hormone, HCG, Gestagene und Oestrogene, wurden auch im fetalen Organismus nachgewiesen; HCG in nur relativ geringen Mengen, Progesteron im Nabelvenenblut sogar in höherer Konzentration als im maternen Venenblut und Oestrogene in sehr hohen Konzentrationen in der fetalen Leber (zit. nach ZANDER).

Es erscheint zunächst verlockend, eine Stimulierung der Hz des Keimlings durch das im 3. Schwangerschaftsmonat besonders reichlich produzierte HCG anzunehmen, auf das nach TONUTTI auch das Auftreten der "1.ZwZ-Generation" zurückgeführt werden könnte. Ein gewisses Ansprechen der ZwZ infantiler Ratten auf HCG konnte ja BERNHARD in seinen schon erwähnten histochemischen Untersuchungen nachweisen. Während sich bei geschlechtsreifen Ratten stets VINES-positive ZwZ fanden, enthielten die ZwZ infantiler Tiere nur nach Vorbehandlung mit Prolan (aus Schwangerenharn gewonnenes Choriongonadotropin) fuchsinophile Substanzen. Trotz Ablehnung der VINES'schen P.F.-Reakt. als streng spezifischer Nachweismethode androgener Hormone, deuten diese Befunde doch auf eine Funktionssteigerung in den durch HCG stimulierten ZwZ hin. Eine analoge tierexperimentelle Beweisführung ist für die Ovarial-Hz aus den oben angeführten Gründen ungleich schwieriger. TENSCHERT konnte zudem bei juvenilen Affen keine Hz nachweisen, so daß, ein im Vergleich mit den Hz-Befunden beim Menschen gleichartiges Verhalten vorausgesetzt (Untersuchungen über das Vorkommen der Hz bei Affen-Feten liegen m.W. bisher nicht vor), als Untersuchungsgut wohl nur neugeborene Tiere in Frage kämen.

Bei genauerer Betrachtung des quantitativen Vorkommens des HCG im Verlauf der Schwangerschaft fällt auf, daß die Konzentrationskurven im Plazentagewebe und Blutserum sowie die Ausscheidung im 24 Stunden-Harn

gleichsinnig einen steilen Gipfel im ersten Schwangerschaftsdrittel mit Maximalwerten im 2. bis 3. Schwangerschaftsmonat aufweisen. In der zweiten Schwangerschaftshälfte ist die HCG-Konzentration dagegen gleichmäßig niedrig. Nachdem durch neuere Untersuchungen eine Änderung der Nierenausscheidung und eine HCG-Speicherung in der Plazenta ausgeschlossen werden konnten, sind die mit biologischen Methoden ermittelten Schwankungen in der Blut- und Harnkonzentration wohl auf entsprechende Veränderungen der HCG-Produktion durch das Chorionepithel zurückzuführen (zit. nach ZANDER). Der steile Abfall der HCG-Werte hängt somit wohl mit der Rückbildung der LANGHANS'schen Zellschicht zusammen, die schon im Verlauf des 3. Schwangerschaftsmonats lückenhaft werden kann und bis zum 5. Monat ganz verschwindet. Sie wird durch Umwandlung in Syncytium aufgebraucht, das als dünne Lage während der 2. Schwangerschaftshälfte allein die Chorionzotten bedeckt. Die niedrige HCG-Bildung während der 2. Schwangerschaftshälfte erfolgt wohl durch einzelne LANGHANS'sche Zellen, die bis zum Ende der Gravidität erhalten bleiben, wie durch histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (DEMPSEY).

HCG könnte demnach nur für die erste Ausdifferenzierung und Erhaltung der HZ bzw. ZWZ während der ersten Schwangerschaftshälfte in Betracht kommen. Bei der Frage nach der morphogenetischen Stimulierung der fetalen NNR, die besonders während der ersten beiden Schwangerschaftsdrittel ein starkes Wachstum der inneren Schichten zeigt, traten ähnliche Schwierigkeiten auf. Die sogen. Innenzone (I.Z.) steht nämlich im Gegensatz zu der erst postnatal sich entfaltenden Außenzone (A.Z.) nicht unter ACTH-Einfluß. Auch das HCG kann aus den eben dargelegten Gründen nur in der ersten Schwangerschaftshälfte einen stimulierenden Einfluß auf die Entwicklung der I.Z. ausüben (BERNISCHE und Mitarbeiter; MOERI). Die weitere Transformation von Zellen der zunächst noch funktionslosen A.Z. zu Zellen der I.Z. und die durch karyometrische Untersuchungen von DHOM und Mitarbeitern besonders im 2. Schwangerschaftsdrittel nachgewiesene Funktionssteigerung in der I.Z. stünde im Gegensatz zu dem steilen Abfall des HCG-Spiegels an der Wende vom 3. zum 4. Schwangerschaftsmonat. Insbesondere aber die Hypoplasie der I.Z. bei Anencephalen, deren NN bis zum 5. Schwangerschaftsmonat normal entwickelt seien (R. MEYER; BERNISCHE und Mitarbeiter), wies in diesem Zusammenhang auf eine frühzeitige Funktion der fetalen Adenohypophyse hin, wofür auch morphologische und biochemische Befunde an fetalen Hypophysen sprachen (ROMEIS; SIEGMUND und MAHNERT; BATES und Mitarbeiter). Im allgemeinen neigt man heute dazu, eine Funktion des fetalen HVL etwa vom 5. Keimlingsmonat an anzunehmen (ORTHNER; BATES und Mitarbeiter). Nach GARDNER, BERNISCHE und Mitarbeitern sowie

BOTELLA-LLUSIA soll es unter der Stimulierung der vom 3. bis 4. Monat ansteigenden placentaren Oestrogenproduktion - der reichliche Oestrogengehalt der fetalen Leber wurde schon erwähnt - zu einem Einsetzen vor allem der LH-Bildung im fetalen HVL kommen. Im Tierexperiment bewirkt kurzdauernde Oestrogenzufuhr Förderung der hypophysären LH-Bildung bzw.-Ausschüttung (HOHLWEG und Mitarbeiter), was sich in der Entstehung von Gelbkörpern bei infantilen und Größenzunahme der Corpora lutea bei reifen Tieren äußert. Dieser sogen. HOHLWEG'sche Umschalt-effekt bleibt bei hypophysektomierten Tieren aus. Die stetige Massenzunahme der I.Z. der fetalen NNR bis zum Ende der Gravidität fände so ihre Erklärung in der durch die ansteigende hypophyseotrope Wirkung der placentaren Oestrogene zunehmenden LH-Produktion der kindlichen Adenohypophyse. Aber auch die postnatale Involution der I.Z. wäre durch den Wegfall der placentaren LH-Stimulierung verständlich. Die unter dem stress der Geburt verstärkt einsetzende ACTH-Produktion des kindlichen HVL, die in utero durch placentare Corticosteroide gebremst werden soll (GARDNER und WALTON; KLEIN und MANSON), im letzten Schwangerschaftsdrittel aber wohl schon zu einer Umwandlung der A.Z. in eine Funktionszone und damit Vorbereitung auf die postnatalen Aufgaben geführt hat, bedingt die post partum einsetzende starke Entwicklung der A.Z., die den Aufbau der definitiven NNR zur Folge hat.

Mit diesen, allerdings noch mehr oder weniger hypothetischen Vorstellungen ließe sich in analoger Weise auch die hormonale Stimulierung bei der Entwicklung der fetalen Ovarial-Hz und der Hoden-ZwZ erklären. Die Rolle der früh einsetzenden gonadotropen Partialfunktion der fetalen Adenohypophyse schien speziell für die ZwZ durch die Versuche von JOST bestätigt zu werden. Bei genetisch männlich determinierten Kaninchenfeten kam es nach Dekapitation in utero am 19. Tag zur Atrophie des interstitiellen Gewebes in den Hoden (mit entsprechenden Auswirkungen auf die weitere Differenzierung der Gonoducte, die bei 20 Tage alten Feten beginnt), welche nach Injektion von Gonadotropin unterblieb. Der fetale HVL müßte demnach zum Zeitpunkt der bei 14 Tage alten Feten beginnenden Differenzierung der Keimdrüsen bzw. kurz darnach LH bzw. ICSH produzieren. Im Bezug auf die fetalen Hz scheinen dieser Hypothese die Angaben KOHNs über "besonders schön ausgebildete Hz" bei einem weiblichen Anencephalus zu widersprechen; doch handelt es sich hier um einen Einzelfall, über dessen Alter sowie das Ausmaß der Hirnmißbildung sich keine näheren Angaben finden.

Zusammenfassend könnte sich in Analogie zu den Vorstellungen bezüglich der Entwicklung der fetalen NNR und der Hoden-ZwZ die erste Herausbildung der Hz aus mesenchymalen Elementen im 3. Keimlingsmonat zunächst unter dem morphogenetischen Einfluß des HCG vollziehen. Etwa

vom 5. Keimlingsmonat an würde dann unter der hypophyseotropen Wirkung plazentarer Oestrogene die LH-Produktion im fetalen HVL einsetzen und weiterhin einen tropen Einfluß auf die Hz ausüben. Es wäre zu diskutieren, ob die Umstellung vom HCG auf die sicher zunächst noch schwache LH-Stimulierung die teilweise Rückbildung der ZwZ erklären könnte, die nach STIEVE im 5. bis 6. Keimlingsmonat erfolgen soll. Mit dem Wegfall der plazentaren Oestrogeneinwirkung auf die fetale Hypophyse kommt es zum Sistieren der LH-Bildung und damit zur raschen postnatalen Rückbildung der Hz. Auch bei den ZwZ vollzieht sich die bald nach der Geburt einsetzende rapide Rückbildung, bei der ein Teil der Zellen zugrunde geht, ein anderer sich wahrscheinlich in bindegewebsähnliche Elemente umformt, hauptsächlich in den ersten 2 Wochen post partum (TONUTTI). Nach den eigenen Befunden scheint die Rückbildung bei den Hz noch rascher zu erfolgen, nachdem bei einem 12 Tage alten Neugeborenen keine Hz mehr auffindbar waren und auch die übrigen Fälle dieser Altersgruppe (bis auf einen) nur ein spärliches Hz-Vorkommen zeigten. Erst zur Zeit der Pubertät, wenn die möglicherweise bisher durch Zirbeldrüse oder Thymus gehemmte Produktion der Gonadotropine im HVL wieder einsetzt, erscheinen entsprechend dem Auftreten der "2. ZwZ-Generation" auch beim heranreifenden Mädchen die Hz wieder. Diese, vielleicht zunächst als Arbeitshypothese zu wertenden Anschauungen bedürfen natürlich noch der Nachprüfung durch Sammlung weiteren Materials, wobei auf die Schwierigkeiten einer tierexperimentellen Analyse in diesem Zusammenhang bereits hingewiesen wurde.

Bezüglich der funktionellen Bedeutung der fetalen Hz, die eng mit dem Problem ihrer Histogenese, insbesondere der dabei wirksam werdenden tropen Stimulierung durch übergeordnete Hormone, verknüpft erscheint, ergeben sich noch mehr Unklarheiten. Das regelmäßige Vorkommen der Hz bei Erwachsenen deutet auf eine physiologische Funktion dieser Zellen hin. Im ersten Abschnitt wurden die Kriterien zusammengefaßt, die für eine Androgenproduktion der Hz sprechen. Auch die in Ovarialextrakten regelmäßig nachweisbaren Androgene scheinen den früher angenommenen strengen Antagonismus zwischen männlichen und weiblichen Sexualhormonen zu widerlegen. Neben einem Synergismus konnte sogar eine Potenzierung der Wirkung des eigengeschlechtlichen durch das heterosexuelle Hormon im Tierexperiment erreicht werden. So war an kastrierten Ratten ein vollständiger Aufbau der Vesikulardrüsen nur bei gleichzeitiger Zufuhr von Oestrogenen und Androgenen möglich, wobei kleine, für sich kaum wirksame Testosterondosen schwach wirksame Follikelhormondosen ganz beträchtlich steigerten (zit. nach ABDERHALDEN). Beim weiblichen Geschlecht wurde den Androgenen eine Rolle bei den mit der Ovulation und Gelbkörperbildung zusammenhängenden hormonalen Wechselwirkungen

zugeteilt. Die Hohlraumbildung in dem durch FSH (follicle stimulating hormone) zur Reifung gebrachten Follikel und die Ovulation soll sich nach diesen Vorstellungen nicht unter der direkten Einwirkung des hypophysären LH bzw. ICSH vollziehen, sondern möglicherweise über die Stimulierung des interstitiellen Gewebes zur Bildung eines Androgens verlaufen, das seinerseits die geschilderten Wirkungen im Follikel hervorruft (zit. nach ELERT). Unter dem Begriff der "interstitiellen Zellen" oder "weiblichen Zwischenzellen", mit dem von verschiedenen Forschern oft ganz wesensungleiche Elemente belegt wurden, sollte man nach WATZKA vor allem eine bestimmte Art modifizierter Stromazellen zusammenfassen, wie sie z.B. in der Tunica interna thecae vorkommen ("Thekaluteinzellen" SEITZ). Über die Funktion dieser Zellen herrscht noch weniger Klarheit; neben Gegnern einer hormonellen Leistung der "ovariellen Zwischenzellen" traten manche Autoren für eine Androgen-, die meisten aber für eine Oestrogenproduktion durch diese Zellen ein. Nach den bisherigen Ausführungen könnten die bei der Follikelhohlraumbildung, Ovulation und Gelbkörperbildung mitwirkenden Androgene auch von den Ovarial-Hz ausgehen. Ob auch den fetalen Hz, deren nahezu regelmäßiges, wenn auch oft nur spärliches Vorkommen während der ganzen Fetalzeit und beim Neugeborenen der ersten Lebenstage nach den eigenen Befunden anzunehmen ist, in ähnlicher Weise wie eben für die erwachsene Frau angedeutet eine notwendige physiologische Funktion zukommt, ist noch schwerer zu beantworten. Die tierexperimentellen Untersuchungen JOSTs weisen auf eine derartige Funktion der fetalen Hoden-ZwZ hin, wobei die von diesen frühzeitig produzierten Androgene bei der Differenzierung des männlichen Genitalktraktes eine fördernde Wirkung auf die WOLFF'schen und eine hemmende Wirkung auf die MÜLLER'schen Gänge auszuüben scheinen. Bei vor Beginn der Genitaldifferenzierung durchgeführten Kastrationen und den schon erwähnten Dekapitationen genetisch männlicher Kaninchenfeten erfolgte die Ausbildung der Gonodukte in weiblicher Richtung.

Der sexuelle Dimorphismus der Gonaden ist beim Menschen überwiegend genetisch bedingt, also syngam festgelegt, wobei es nach der gültigen Sexualitätstheorie (M. HARTMANN u.a.) aber neben der Verteilung der Heterochromosomen auf ein bestimmtes quantitatives Verhältnis der auch in den Autosomen lokalisierten Geschlechtsrealisatoren ankommt. Bei Störungen dieses Valenzverhältnisses der geschlechtsdeterminierenden Faktoren kommt es zur Ausbildung von Intersexen, da die Geschlechtszellen und damit auch die genetisch determinierten Individuen bisexuelle Potenzen haben. Neben primären Genwirkstoffen sollen bei der endgültigen Festlegung des Geschlechtstyps noch weitere Faktoren induktiv oder auch hormoneller Art mitwirken, deren Natur noch umstritten

ist. Die sich beim Menschen im Verlauf des 2. Fetalmonats aus der indifferenten Keimdrüsenanlage entsprechend dem genetischen Geschlecht differenzierenden Gonaden sollen nach OVERZIER durch "Initial- und Dauerinduktion" die Richtung der im 3. Fetalmonat beginnenden Ausbildung der Genitalwege bestimmen. Dabei scheint aber nur beim männlichen Geschlecht eine von den fetalen Testes ausgehende hormonale "Dauerinduktion" nötig zu sein, da sich bei den intrauterinen Kastrations- und Dekapitationsversuchen JOSTs an Kaninchenfeten unabhängig vom genetischen Geschlecht stets weiblich ausgebildete Genitalien entwickelten. Während die MÜLLER'schen Gänge somit bei beiden Geschlechtern die gleichen Potenzen zu haben scheinen, die sie von hormonalen Einflüssen weitgehend unabhängig entfalten, ist die Differenzierung der WOLFF'schen Gänge zu den männlichen Geschlechtswegen an die normale Hypophysen- und Testesfunktion gebunden. In den erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen kam es je nach Zeitpunkt und Ausmaß der Schädigung der fetalen Hypophyse bzw. der Hoden während der Genitalentwicklung zu allen Graden der Störung in der Ausbildung des Genitalsystems, wobei oft ähnliche Bilder wie beim Pseudohermaphroditismus masculinus des Menschen resultierten. Auch die Fälle von Gonadendysgenese beim Menschen zeigen eine phänotypisch weibliche, wenn auch hypoplastische Ausbildung der Genitalwege, weisen also Tuben, Uterus, Vagina und ein weibliches äußeres Genitale auf, obzwar bei kernmorphologischen Geschlechtsbestimmungen (BARR und Mitarbeiter) über 80% dieser Fälle chromatin-negativ, also genetisch männlich determiniert waren. Bei vielen, bisher als Rudiment der "Ovarien" deklarierten Fällen lagen demnach eigentlich rudimentäre "Hoden" vor.

Die weibliche Genitalentwicklung scheint somit im Gegensatz zum (bei Säugetieren) heterogametischen männlichen Geschlecht von der Funktion der fetalen Hypophyse und des Ovars weitgehend unabhängig zu sein und wird vermutlich auch nicht von den plazentaren Oestrogenen beeinflusst, obzwar PHILIPP letzteren in dieser Beziehung doch eine gewisse Bedeutung beimessen möchte, "wenn auch manche Argumente und Experimente mit tierischem Material gegen diese Auffassung sprechen". Gegen eine Mitwirkung speziell der H_z bei der Ausdifferenzierung des weiblichen Genitale sprechen zudem tierexperimentelle Befunde, bei denen durch Testosteronzufuhr die Entwicklung des äußeren Genitale weiblich determinierter Feten vermännlicht werden konnte (zit. nach PRADER). Auch beim Menschen kann es zu einem Pseudohermaphroditismus femininus des Kindes kommen, wenn die Mutter mit hohen Dosen Testosteron behandelt wird (ZANDER und MÜLLER; HOFFMANN und Mitarbeiter) oder an einem Androgen-produzierenden Tumor (Arrhenoblastom: BRENTNAIL; JAVERT und FINN)

leidet. Aber auch bei einer abnorm hohen Androgenproduktion durch den Feten selbst, wie beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom, treten oft ähnliche Entwicklungsstörungen auf (nach PRADER). Wenn es sich bei diesen Befunden auch um unphysiologisch hohe bzw. pathologische Androgenmengen handelt, so läßt sich doch zunächst kein Anhalt für die biologische Bedeutung einer eventuellen Androgenbildung durch die fetalen HZ erkennen.

Verschiedene biochemische Untersuchungen würden jedoch für eine Androgenbildung im fetalen Organismus sprechen. So wiesen PHILIPP und SOETBEER im Harn von Neugeborenen der ersten Lebensstage relativ große Mengen androgener 17-Ketosteroide nach, deren Werte für Knaben und Mädchen etwa gleich hoch, weit über den Durchschnittsangaben für gesunde Erwachsene lagen und die bald nach der Geburt einen starken Abfall zeigten. Die Testosteron-Metabolite Androsteron und Dehydro-epi-androsteron wurden im Nabelschnurblut teilweise sogar in höherer Konzentration vorgefunden als im mütterlichen Blut (MIGEON und Mitarbeiter). Die Bildung von Androgenen in der Plazenta ist noch umstritten; nach ZANDER konnte Testosteron in Plazentargewebe nicht nachgewiesen werden. Als Quelle der im Neugeborenenharn und Nabelschnurblut auftretenden Androgene sah man daher bei Mädchen vor allem die fetale NNR an, deren I.Z. man sogar als "X- oder androgene Zone" (GROLMAN) bezeichnet hat. Wenn man von einer so strengen Zuordnung einzelner Steroidarten an bestimmte Zonen der NNR auch abgekommen ist (DHOM und Mitarbeiter), so spielt die NNR als Androgenbildner auch während des Fetallebens zweifelsohne eine gewisse Rolle (BERNISCHE und Mitarbeiter), besonders unter pathologischen Bedingungen, wie beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom. Daneben könnten aber analog den ZWZ bei Knaben auch die Ovarial-HZ wenigstens teilweise als Quelle der erwähnten Androgene in Betracht gezogen werden. Als Auswirkungen dieser Androgenproduktion wäre vielleicht die Lanugobehaarung von Frühgeburten und die gelegentlich bei Neugeborenen auftretenden Komedonen und Akneknoten zu diskutieren (PHILIPP und SOETBEER). Man könnte aber auch an eine Einwirkung der Androgene auf das fetale diencephal-hypophysäre System denken i.S. einer Bremsung einer allzu starken Gonadotropin-Aktivität, vor allem des FSH-Anteils. Beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom kommt es durch die pathologisch erhöhte Androgen- (und auch Oestrogen-) Produktion durch die NNR über eine Hemmung der hypophysären Gonadotropinbildung zu einem Hypogonadismus (nach PRADER), der sich allerdings erst während der Pubertät klinisch auswirkt.

Aus den eigenen histologischen Befunden läßt sich eine erhebliche funktionelle Aktivität der fetalen HZ nicht ableiten, soweit aus morphologischen Zustandsbildern auf histophysiologische Vorgänge geschlossen

werden kann. Die H_z traten im Durchschnitt viel spärlicher auf als bei Erwachsenen und auch die Einzelzellen waren kleiner als bei diesen, die Zellkerne muteten oft wie pyknotisch an. Die VINES'sche P.F.-Reakt. ergab bei den H_z der eigenen Fälle stets negative Ergebnisse, was übrigens BERNHARD auch an den Hoden-ZwZ von Frühgeburten beschreibt. Außerdem waren in keinem Fall REINKE'sche Kristalle nachweisbar. Besonders die P.F.-Reaktion und die Anwesenheit von REINKE'schen Kristallen scheinen aber - wie schon angedeutet - auf eine gewisse funktionelle Aktivität der H_z (und auch der Hoden-ZwZ) hinzuweisen, wobei es sich hier natürlich nicht um einen spezifischen Hormonnachweis handelt. Diese mangelhafte Ausbildung der fetalen H_z hängt wohl mit der noch schwachen Reaktionsfähigkeit der Erfolgszellen (SETZ) im Bereich des Genitalsystems der Frucht auf die gonadotropen Impulse zusammen. Trotz Überschwemmung des fetalen Organismus mit relativ hohen Mengen besonders plazentarer Oestrogene und Progesteron, die eigentlich zu einer "Schwangerschaft en miniature" (PHILIPP) an der Frucht führen müßten, finden sich an Neugeborenen doch nur relativ geringfügige Veränderungen, wie Vergrößerung der Cervix, leichte genitale Blutungen und Veränderungen am Vaginalepithel und den Brustdrüsen, die sich nach der Geburt rasch zurückbilden und seit HALBAN als "Schwangerschaftsreaktionen" bezeichnet werden. KOHN faßte sie als "Miniaturpubertät" auf und rechnete auch die Veränderungen an der fetalen NNR und den Hoden-ZwZ dazu, wobei den letzteren nach den bisherigen Ausführungen jedoch wahrscheinlich eher eine funktionelle Bedeutung für den fetalen Organismus zukommt. Daß die H_z als gewissermaßen heterosexuelle Bildungen (WATZKA) in ihren mesenchymalen Vorstufen vielleicht noch weniger auf HCG bzw. das durch placentare Oestrogene im fetalen HVL stimulierte LH ansprechen, dafür scheint das stark wechselnde Vorkommen und die oft nur schwache Ausbildung der fetalen H_z zu sprechen. Mitosen traten keine auf und auch zweikernige Zellen wurden am eigenen Material kaum beobachtet. Die relativ kurze Einwirkung der Gonadotropine auf die noch nicht reaktionsbereiten Vorstufen der H_z erklärt wohl auch das Fehlen von hyperplastischen Zellformen. Damit werden die fetalen H_z im Gegensatz zu späteren Lebensphasen wohl kaum Bedeutung für die Tumorgenese haben. Die H_z-Hyperplasien und -Tumoren sowie die möglicherweise über das sogenannte tubuläre Adenom des Eierstocks aus diesen entstehenden "zwischenzellreichen" Typen des Arrhenoblastoms mit tubulärem Charakter, bei dessen "ZwZ" es sich eigentlich um H_z handeln müßte (DHOM; STANGE), werden wohl erst nach der Pubertät auftreten, wenn es zu einer verstärkten hypophysären Gonadotropinbildung kommt. Dies könnte z.B. in der polygonadotropen Phase des Klimakteriums (WENNER) oder bei Vorliegen einer Gonadendysgenese (mit verstärkter Gonadotropinaktivität infolge des

Wegfalls der Bremswirkung der Keimdrüsenhormone auf den HVL) der Fall sein.

Unter normalen physiologischen Verhältnissen wird die gonadotrope Stimulierung durch plazentare bzw. fetal-hypophysäre Hormone wohl oft nur ausreichen, um wenige Hz am fetalen Ovar eben zur Ausbildung zu bringen und (mit der Geburt) schon wieder aufhören, bevor es noch zu einer stärkeren Hormonproduktion oder gar -Speicherung in den Hz gekommen ist. Eine eventuelle Androgenproduktion, die jedoch für die Ovarial-Hz noch keineswegs so sichergestellt ist wie für die Hoden-ZwZ, wird zudem wegen der relativ kurzen Dauer ihres Auftretens wohl keine wesentlichen Auswirkungen auf den Feten haben. Die im Neugeborenenharn und Nabelschnurblut nachweisbaren androgenen 17-Ketosteroide könnten wenigstens zum Teil auf eine solche Androgenproduktion der fetalen Hz zurückgeführt werden. Ob jedoch den Hz in ähnlicher Weise wie den fetalen Hoden-ZwZ eine notwendige biologische Bedeutung für den fetalen Organismus zukommt oder ob sie als "belanglose" Schwangerschaftsreaktionen im Sinne der "Synkainogenese" KOHNs aufzufassen sind, müssen weitere Untersuchungen klären.

E Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit stand die Frage nach der Häufigkeit des Vorkommens der Ovarial-Hz während der Fetal- und Neugeburtsperiode des Menschen im Vordergrund. Daneben sollten die morphologischen Besonderheiten der fetalen Hz im Vergleich mit den in der Literatur niedergelegten Befunden bei der erwachsenen Frau aufgezeigt werden. Schließlich folgt eine Diskussion der Histogenese und funktionellen Bedeutung dieser Zellen während der Fetalzeit.

Einleitend wird daher als Vergleichsmöglichkeit nach einem historischen Überblick eine zusammenfassende Darstellung der Hz der Erwachsenen gegeben, wobei besonders auf das quantitative Verhalten während der einzelnen, mit der geschlechtlichen Entwicklung einhergehenden Lebensphasen, auf die Morphologie und Funktion der Hz eingegangen wird. Morphologische und histochemische Untersuchungen deuten auf eine endokrine Funktion der Hz hin, wobei besonders klinische Befunde bei Hz-Hyperplasien und -Tumoren für eine Androgenproduktion durch diese Zellen sprechen. Somit wäre neben der morphologischen und histochemischen auch in funktioneller Hinsicht eine weitgehende Übereinstimmung mit den LEYDIG'schen Hoden-ZwZ gegeben.

Das eigene Untersuchungsmaterial umfaßt 25 Fälle, beginnend mit einem Abort Mens V bis zu einem 2 Jahre alten Mädchen. Bei der Untersuchung der Ovarien mit anhängendem Mesovar in Stufenserienschnitten waren bei 13 Fällen Hz nachweisbar, deren morphologische Befunde eingehender beschrieben werden. Die VINES'sche P.F.-Reaktion, die neben der HE-Färbung angewandt wurde und bei den eigenen Fällen durchwegs negativ ausfiel, wird zwar nicht als spezifischer Nachweis androgener Hormone angesehen, scheint aber bei positivem Ausfall ebenso wie der Befund von REINKE'schen Kristallen auf eine gewisse funktionelle Aktivität der entsprechenden Zellen hinzuweisen. Bei Erörterung der Differentialdiagnose der Hz wird auf versprengte NNR-Keime besonders eingegangen, die sich in Übereinstimmung mit Literaturangaben in 28% der eigenen Fälle fanden.

Als wesentliches Ergebnis der eigenen Untersuchung läßt sich festhalten:

1. Die Hz sind während der gesamten Fetalzeit regelmäßig vorhanden. Sie lassen sich nach SAURAMO und in Übereinstimmung mit dem Erscheinen der ersten ZwZ-Generation (STIEVE) etwa im 3. Keimlingsmonat sicher nachweisen. Sie waren bei dem eigenen jüngsten Fall (Mens V) gut ausgebildet und relativ zahlreich vorhanden. Während der Fetalperiode fand sich am eigenen Material ein Hz-Vorkommen in 71,4% (bzw. 83,3%) der Fälle.
2. Bei reifen Neugeborenen waren die Hz nur noch in 50% der Fälle nach-

- zuweisen. Sie sind jedoch in den ersten Lebenstagen wohl ebenfalls regelmäßig vorhanden, verschwinden jedoch entgegen anderslautenden Literaturangaben sehr bald nach der Geburt. Bei einem 12 Tage alten Mädchen konnten keine Hz mehr gefunden werden.
3. In Übereinstimmung mit dem Schrifttum fanden sich während des eigentlichen Kindesalters keine Hz. (Sie erscheinen erst mit der Pubertät wieder.)
 4. Gegenüber den morphologischen Befunden bei Erwachsenen zeigten die Hz in der Fetal- und Neugeburtsperiode ein stark wechselndes, meist ziemlich spärliches Vorkommen. Die Einzelzellen waren deutlich kleiner und die Zellkerne oft wie pyknotisch. REINKE'sche Kristalle wurden nie beobachtet. Ebenso fanden sich keine Mitosen und kaum zweikernige Zellen. Die bei Erwachsenen beschriebenen hyperplastischen Hz-Formationen oder gar Hz-Tumoren scheinen in der Fetal- und Neugeburtsperiode nicht aufzutreten.
 5. Die Histogenese der Hz vollzieht sich wohl aus mesenchymalen Elementen, wobei wahrscheinlich histiocytäre Zellen als Zwischenstufen auftreten. Nach den Mitteilungen STANGES wäre jedoch auch eine Umwandlung aus Stromazellen für möglich zu halten. In Analogie zu Befunden bei Erwachsenen und den Verhältnissen beim Aufbau der I.Z. der fetalen NNR sowie bei den fetalen ZwZ stehen möglicherweise auch die fetalen Hz unter dem morphogenetischen Einfluß gonadotroper Hormone, wobei zunächst das HCG, nach dessen starkem Abfall in der 2. Schwangerschaftshälfte über eine hypophyseotrope Wirkung placentarer Oestrogene das LH des fetalen HVL eine Rolle spielen könnte. Das rasche Verschwinden der Hz nach der Geburt wird durch den Wegfall dieser gonadotropen Stimulierung erklärt.
 6. Bezüglich der funktionellen Bedeutung der fetalen Hz ergeben sich noch keine klaren Anhaltspunkte. Für eine Androgenproduktion würde der Nachweis androgener 17-Ketosteroide im Neugeborenenharn und Nabelschnurblut sprechen, obzwar diese zum größeren Teil auch aus der fetalen NNR stammen könnten. Eine Mitwirkung bei der Ausdifferenzierung der weiblichen Genitalgänge wie dies beim männlichen Geschlecht für die fetalen ZwZ angenommen wird, erscheint nach tierexperimentellen Untersuchungen (JOST) und den Befunden bei der Gonadendysgenese wenig wahrscheinlich. Nach den eigenen morphologischen Befunden wäre - unter entsprechenden Vorbehalten - keine erhebliche funktionelle Aktivität der fetalen Hz anzunehmen. Man könnte ihr Erscheinen daher auch als belanglose Schwangerschaftsreaktion (HALBAN) des Feten auffassen.

Für die freundliche Überlassung des Themas sowie für wertvolle Ratschläge bei der technischen Durchführung und Anregungen bei der schriftlichen Abfassung der Arbeit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Georg D h o m ergebendst danken.

Für die Übernahme des Korreferates bin ich Herrn Professor Dr. med. Kurt N e u b e r t zu großem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis

- Abderhalden, R. Vitam., Hormone u. Fermente. Basel 1953
Addison, Th. zit.n.Liebegott
Aichel, O. Arch.mikr.Anat.56 (1900), 1
Arnold, S. Virch.Arch.35 (1866), 64
Aschoff, L. Arb.Kgl.Path.Inst.Göttingen. Festschr.f. Orth. Bln.1903
Ashbel u. Seligman zit.n.Dhom
Bachmann, R. Verh.Dtsch.Ges.f.Path., 1953
Bachmann, R. Hdb.mikr.Anat.VI/5.Springerverl. 1954
Barr, M.L. zit.n.Hienz u. nach Philipp
Barrozo do Amaral, E. zit.n.Berger
Bates u. Mitarb. zit.n.Dhom, Ross u. Widok
Becher, H. Anat.Anz.85 (1938), Erg.H.38
Bennet, H.S. Am.J.Anat.67 (1940), 141
Berger, L. Compt.rend.de l'Assoc.des Anat.1923, 79
Berger, L. Arch.Anat., Hist., Embr.2 (1923), 255
Berger, L. Virch.Arch.267 (1928), 433
Berger, L. Rev.Canad.Biol.1 (1942), 539
Bernhard, W. Inaug.-Diss. Würzburg 1953
Bernischke, K., E.Bloch u. Endocrin.58 (1956), 598
A.T.Hertig
Bischoff, F., u.H.R.Pilhorn J.Biol.Chem.174 (1948), 663
Botella-Llusia, J. Arch.Gyn.183 (1952), 73
Bouin, M., u.P.Ancel zit.n.Stieve
Bradbury, J.T., W.E.Brown u. Rec.Prog.in Hormone Res.2 (1950), 151
L.G.Gray (zit.n.Zander)
Brady, R.O. J.Biol.Chem.193 (1951), 145
Brannan, D. zit.n.Berger
Brentnall, C.P. zit.n.Prader
Brown-Séquard, Ch.E. zit.n.Liebegott
Clara, M. Zschr.mikr.anat.Forschg.13 (1928), 72
Conen, E. zit.n.Berger
Dempsey, E.W. zit.n.Zander
Dhom, G. Ziegl.Beitr.Path.112 (1952), 216
Dhom, G. Ziegl.Beitr.Path.112 (1952), 328
Dhom, G. Zschr.Gebh.Gyn.142 (1954/55), 182
Dhom, G., u.H.J.Mende Virch.Arch.328 (1956), 337
Dhom, G., W.Ross u.K.Widok Noch unveröffentlichte Arbeit
Dreyfus u. Barrozo zit.n.Berger
Dubrauszy, V. Grundr.d.path.Anat.u.Hist.d.weibl.Geschl. organe. J.A.Barth, München 1954
Ecker zit.n.Liebegott

- Eik-Nes, K., u.Mitarb.
 Elert, R.
 Esaki
 Felix
 Feulgen u. Voit
 Freichels, L.
 Fukushima, D.K., u.Mitarb.
 Gardner, L.J.
 Gardner, L.J., u.Walton
 Grolman, A.
 Halban, J.
 Hartmann, M.
 Heni, Gruner u. Mast
 Henle, F.G.J.
 Hienz, H.A.
 Hinsberg, K.
 Hoff, F.
 Hoffmann, F., G.Overzier u.
 G.Uhde
 Hohlweg, W.
 Husslein, H.
 Husslein, H.
 Jaffé, R.
 Javert, C.T., u.W.F.Finn
 Joachimovits, R.
 Jores, A.
 Jost, E.
 Kasai
 Klees, E., u.H.G.Müller
 Klein, R., u.I.Manson
 Kohn, A.
 Kohn, A.
 Labhart, A.
 Liebegott, G.
 Marchand, F.
 Marti, M.
 Masson, P.
 Meyer, R.
 Meyer, R.
 J.Biol.Chem.206 (1954), 411
 Hypophyse. In Biologie u.Path.d.Weibes.
 Hdb.v.Seitz-Amreich.Bd.I
 zit.n.Stieve
 zit.n.Wieser
 Pflüg.Arch. 206 (1924), 389
 Frankf.Zschr.f.Path.63 (1952), 533
 zit.n.Schmidt-Thomé u. Reuber
 J.Clin.Endocrin.13 (1953), 941
 zit.n.Dhom, Ross u.Widok
 zit.n.Tonutti
 zit.n.Philipp u.Soetbeer
 zit.n.Stark
 Verh.Dtsch.Ges.f.Path.1952
 zit.n.Liebegott
 Dtsch.Med.Wschr.82 (1957), 1986
 Kapitel Harn in Hoppe-Seyler/Thierfelder,
 Hdb.d.physiol.u.path.physiol.Analyse.
 Bd.V. Springer-Verl. 1953
 Klin.Physiologie u. Pathologie.
 Thieme-Verl.1957
 Gebh.u.Frauenhk.15 (1955), 1061
 zit.n.Elert
 Zschr.Gebh.130 (1949), 32
 Zbl.Gyn.73 (1951), 1649
 Forschg.u.Fortschr.1 (1931), 35
 zit.n.Prader
 Zbl.Gyn.55 (1931), 2697 u. 3480
 Klin.Endokrinologie.Springer-Verl.1949
 3.Symp.Dtsch.Ges.f.Endokrin.Springer-Verl.
 1956
 zit.n.Wieser
 Gebh.u.Frauenhk.10 (1950), 445
 zit.n.Dhom, Ross u.Widok
 Endokrin.1 (1928), 3
 Arch.Entw.Mech.39 (1914)
 Klin.d.inn.Sekret. Springerverl.1957
 Ziegl.Beitr.Path.109 (1947), 93
 Virch.Arch.92 (1883), 11
 in 1.Freiburger Symp. Springerverl.1953
 zit.n.Berger
 Virch.Arch.255 (1925), 33
 Arch.Gyn.145 (1931), 2

- Meyer, R. Virch.Arch. 210 (1912), 158
- Migeon, C.J. J.Biol.Chem. 218 (1956), 941
- Migeon, C.J., u. J.E.Plager J.Biol.Chem. 209 (1954), 767
- Migeon, C.J., A.R.Keller u. E.G.Holmstrom Bull.of the Johns Hopkins Hosp. 97 (1955), 415
- Migliavacca, A. zit.n.Berger
- Miller, J. Anatomie u. Physiologie d. Eierstocks in Hdb.Henke-Lubarsch VII, 3 Springer-V. 1937
- Moeri, E. zit.n. Dhom, Ross u. Widok /
- Nelson, A.A. zit.n.Berger
- Neumann, H.O. Zbl.Gyn. 9 (1925), 465
- Neumann, M.O. Virch.Arch. 263 (1927), 274
- Neumann, H.O. Arch.Gyn. 131 (1927), 477
- Neumann, H.O. Zbl.Gyn. 52 (1928), 2625
- Neumann, H.O. Virch.Arch. 273 (1929), 511
- Neumann, H.O. Arch.Gyn. 136 (1929), 550
- Niendorf, F. Arch.Gyn. 182 (1952/53), 351
- Novak, J. Zbl.Gyn. 55 (1931), 3659
- Orthner, H. zit.n.Dhom, Ross u. Widok
- Overzier, C. zit.nach Prader u. nach Philipp
- Pawlowski, E. Endokrin. 3 (1929), 321
- Philipp, E. Zbl.Gyn. 53 (1929), 2386
- Philipp, E. Zbl.Gyn. 60 (1936), 86
- Philipp, E. Die Hormone der Plazenta. In Seitz-Amreich, Biol.u.Path.d.Weibes, Bd.I, 1, S.375 Urban u.Schwarzenberg, München, 1945
- Philipp, E. Dtsch.Med.Wschr. 77 (1952), 1209
- Philipp, E. Dtsch.Med.Wschr. 82 (1957), 1325
- Philipp, E., u.M.Soetbeer Med.Welt 1951, 301
- Philipp, E., H.J.Staemmler u. H.H.Stange Dtsch.Med.Wschr. 80 (1955), 1721
- Prader, A. Das adrenogenitale Syndrom. Intersexualität und Gonadendysgenese. In Labhart, Klin.d.inn.Sekretion
- Rieländer zit.n.Neumann
- Romeis, B. Anat.Anz. 94 (1943), 401
- Romeis, B. zit.n.Dhom, Ross u.Widok
- Sachs, B., u. D.Spiro J.Clin.Endocrin. 11 (1951), 878
- Samuels, L.T., u. Mitarb. Zit.n.Schmidt-Thomé u. R.Reuber
- Sauramo, H. Acta obstetr.et gynecol.Scand. 33 (1954), 49 u. 61 ff.
- Schaefer zit.n.Berger
- Schmidt-Thomé u. R.Reuber Steroide. In Hoppe-Seyler/Thierfelder; Hdb.d.Phys.u.path.-phys.Analyse, Bd.III, 2 Springer-Verl., 1955

- Seitz, L. Geschlechtshormone. In Biol.u.Path.d. Weibes. Hdb.v.Seitz-Amreich, Bd.I Med.Welt 1 (1951), 1, 46 u. 81
- Selye, H. Münchn.Med.Wschr. 1928, 1835
- Siegmund, H., u. Mahnert Rev.Canad.Biol.3 (1944), 388
- Simard, R., u. L.C.Simard Dtsch.Med.Wschr.81 (1956), 1895
- Simmer, H. Arch.Gyn.182 (1953), 521
- Staemmler, H.J. Zschr.Gebh.u.Gyn.147 (1956), 261
- Stange, H.H. Zbl.Gyn. 78 (1956), 81 u. 129
- Stange, H.H. Gebh.u.Frauenhk. 17 (1957), 63
- Stange, H.H., K.Rumphorst u. Dtsch.Med.Wschr.82 (1957), 1860
K.W.Schaumkell
- Stark, D. Embryologie. G.Thieme-Verl., 1955
- Steege, H. Frankf.Zschr.f.Path. 63 (1952), 209
- Steinach, E. zit.n.Stieve
- Sternberg, W.H. Am.J.of Path. 24 (1948), 679
- Sternberg, W.H. Am.J.of Path. 25 (1949), 493
- Stieve, H. Hodenzwischenzellen. In Hdb.mikr.Anat. VII, 2. 1930
- Takamine u. Aldrich zit.n.Liebegott
- Tenschert, M. Dissert. Würzburg 1955
- Töndury, G. Beitrag z.Anatomie u.Embryologie d.Testis. In Labhart, Klin.d.inn.Sekretion
- Tonutti, E. Zschr.mikr.-anat.Forschg.52 (1942), 32
- Tonutti, E. Zschr.Zellforschg.u.mikr.Anat.32 (1943), 495
- Tonutti, E. Normale Anatomie d. endokrin.Drüsen u. endokrine Regulation.(Hodenzwischenzellen) In Lehrb.d.spez.path.Anat.v.E.Kaufmann I.Bd., 2.Hälfte. Berlin 1956
- Verzar, F. Lehrb.d.inn.Sekretion. Verl.Ars Medici, 1948
- Vines, H.W.C. zit.n.Steege
- Wallart, J. Arch.Gyn.138, (1929), 564
- Wallart, J. Arch.Gyn.143 (1930), 176
- Wallart, J., u.S.Scheidegger Arch.Gyn.165 (1938), 188
- Wallraff, J. Klin.Wschr.26 (1948), 721
- Watzka, M. Die Paraganglien. In Hdb.mikr.Anat.VI, 4 Springer-Verlag 1943
- Watzka, M. Das Ovarium. In Hdb.mikr.Anat. VII, 3 Ergänzg.z.Bd.VII, 1 Springer-Verl. 1957
- Watzka, M., u. J.Eschler zit.n.Watzka u. n. Tenschert
- Waugh, D., E.H.Venning u. J.Clin.Endocrin.9 (1949), 486
D.Mc Eachern
- Wenner, R. Grundr.d.gyn.Endokrinologie.Basel 1952 B.Schwabe-Verlag

West, C.D., u.Mitarb.

zit.n.Schmidt-Thomé u. Reuber

Wieser, C.

Endokrin.8 (1931), 321

Wieser, C.

zit.n.Tenschert

Winiwarter, H.von

Compt.rend.Soc.Biol.Paris 89 (1923), 830

Winiwarter, H.von

zit.n.Berger u. nach Neumann

Zander, J.

Die Schwangerschaft. In Labhart, Klin.d.
inn.Sekr.

Zander, J., u.H.A.Müller

Gebh.u.Frauenhk.13 (1953), 216

Zander, J., u.A.M.v.Münstermann Klin.Wschr.1956, 944

Lebenslauf

Am 30. September 1921 wurde ich als Sohn des Oberlehrers Friedrich S l a w i k und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Kubiena, in Wolframitz, Kr. Znaim (CSR), geboren. Nach dem Besuch der Volksschule sowie von zwei Jahren an der Realschule in Brünn folgten zwei weitere Jahre an einer privaten höheren Schule bei Reichenberg (Sudetenland), wo ich nach Übertritt an das Realgymnasium Reichenberg (später Oberschule f. J.) 1940 wegen Einberufung zum Wehrdienst das Abgangszeugnis der 8. Klasse mit dem "Reifevermerk" erhielt. Im September 1947 kehrte ich nach über 3-jähriger russischer Kriegsgefangenschaft nach Bad Kissingen zurück, wohin meine Eltern inzwischen umgesiedelt worden waren. Nach Absolvierung eines "Förderungskurses" an der Philosophisch-Theologischen Hochschule in Regensburg begann ich hier im Sommersemester 1948 das vorklinische Medizinstudium an der Zweigstelle der Medizinischen Fakultät der Universität München, das ich mit dem Physikum 1950 abschloß. Die klinischen Semester hörte ich an der Universität Würzburg, wo ich im September 1953 die Ärztliche Prüfung ablegte. Nach Ableistung der Pflichtassistentenzeit am Pathologischen Institut und der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg, war ich seit Februar 1955 an dieser Klinik als Volontärassistent tätig. Seit 15. April 1957 arbeite ich als Assistent auf der inneren Abteilung des Krankenhauses Buchen/OdW.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe. Ebenso versichere ich ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Friedrich Slawik

